

## 中・大員環ラクトン構造を有する生物活性天然有機化合物の合成研究

著者	十和田 諒
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第18176号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00122673">http://hdl.handle.net/10097/00122673</a>

中・大員環ラクトン構造を有する  
生物活性天然有機化合物の合成研究

東北大学大学院農学研究科

生物産業創成科学専攻

生物有機化学分野

十和田 諒

指導教員 桑原 重文 教授



## 略語表

Ac	acetyl
aq.	aqueous
Bn	benzyl
<sup>n</sup> Bu	normal butyl
Bz	benzoyl
CAN	ceric ammonium nitrate
CDI	carbonyldiimidazole
CSA	camphorsulfonic acid
conc.	concentrated
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DCE	dichloroethane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
decomp.	decomposition
DEAD	diethyl azodicarboxylate
DHP	3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate
DIBAL	diisobutylaluminum hydride
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine
DMAP	4-(dimethylamino)pyridine
DMB	2,4-dimethoxybenzyl
DME	1,2-dimethoxyethane
DMF	<i>N, N</i> -dimethylformamide
DMP	Dess-Martin periodinane
DMPU	<i>N, N'</i> -dimethylpropyleneurea
DMSO	dimethyl sulfoxide
Dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
<i>dr</i>	diastereomeric ratio
<i>ee</i>	enantiomeric excess
<i>ent.</i>	enantiomer
Et	ethyl
EE	ethoxyethyl
eq.	equivalent
HMPA	hexamethylphosphoric triamide
HRMS	high resolution mass spectrum
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
Im	imidazole



KHMDS	potassium hexamethyldisilazide
K-selectride®	potassium tri- <i>sec</i> -butylborohydride
LAH	lithium aluminium hydride
LDA	lithium diisopropylamide
LHMDS	lithium hexamethyldisilazide
lut	lutidine
Me	methyl
MOM	methoxymethyl
MS	molecular sieves
Ms	methanesulfonyl (mesyl)
MTPA	$\alpha$ -methoxy- $\alpha$ -(trifluoromethyl)phenylacetyl
NaHMDS	sodium hexamethyldisilazide
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NMR	nuclear magnetic resonance
n.r.	no reaction
PCC	pyridinium chlorochromate
PG	protecting group
Ph	phenyl
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl
PMBTCAI	<i>p</i> -methoxybenzyl 2,2,2-trichloroacetimidate
PPL	porcine pancreatic lipase
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
<sup>i</sup> Pr	isopropyl
Py	pyridine
quant	quantitative
rt	room temperature
TASF	tris(dimethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilicate
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TBDMS (or TBS)	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
THP	2-tetrahydropyranyl
TLC	thin layer chromatography
TES	triethylsilyl
TMS	trimethylsilyl
Tr	triphenylmethyl
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl

## 目次

緒言	1
本論	
第一章 Topsentolide C <sub>2</sub> および A <sub>2</sub> の合成研究	5
1 オキシリピンについて	6
2 Topsentolide 類	8
3 Topsentolide C <sub>2</sub> (1)の合成戦略	10
4 Topsentolide C <sub>2</sub> (1)の全合成	13
4.1 ホスホネート 4 の合成	
4.2 アルデヒド 5 の合成	
4.3 共通中間体 8 の合成	14
4.4 (8 <i>S</i> ,11 <i>S</i> ,12 <i>S</i> )-1 および(8 <i>S</i> ,11 <i>S</i> ,12 <i>R</i> )-1 の合成	15
4.5 (8 <i>R</i> ,11 <i>S</i> ,12 <i>S</i> )-1 および(8 <i>R</i> ,11 <i>S</i> ,12 <i>R</i> )-1 の合成	16
4.6 4 つのジアステレオマーの <sup>1</sup> H NMR の比較	17
4.7 4 つのジアステレオマーの <sup>13</sup> C NMR の比較	19
4.8 4 つのジアステレオマーの NMR 比較のまとめ	21
4.9 Topsentolide C <sub>2</sub> (1)の立体化学の決定	22
5 Topsentolide A <sub>2</sub> (2)への変換	23
5.1 Topsentolide A <sub>2</sub> (2)の予想立体配置	
5.2 ホスホネート 4 の改良合成	24
5.3 アルデヒド 36 の合成	
5.4 Topsentolide C <sub>2</sub> (1)の改良合成	25
5.5 エノン 37 のセコ酸への変換	
5.6 MOM 保護体 41 のラクトン化	26
5.7 ラクトン 42 の MOM 基の除去	
5.8 保護基の変更による topsentolide A <sub>2</sub> (2)の全合成	27
6 Topsentolide A <sub>2</sub> (2)から C <sub>2</sub> (1)への変換	29
7 総括	30
参考文献	32
実験の部	33

第二章	抗トリパノソーマ活性を有する actinoallolide A の合成研究	44
1	感染症について	45
1.1	歴史と現状	
1.2	感染症治療薬	47
1.3	顧みられない熱帯病 (Neglected Tropical Diseases, NTDs)	51
1.3.1	概要	
1.3.2	歴史	53
1.3.3	日本における試み	54
1.3.4	顧みられない熱帯病の現状	
1.4	トリパノソーマ症	55
1.5	アフリカ睡眠病	
1.5.1	概要	
1.5.2	感染経路と生活環	56
1.5.3	症状	
1.5.4	診断	57
1.5.5	治療薬	
1.6	アメリカトリパノソーマ症 (シャーガス病)	
1.6.1	疫学	
1.6.2	感染経路と生活環	58
1.6.3	症状	
1.6.4	診断	59
1.6.5	治療薬	
2	Actinoallolide 類について	60
3	合成計画	62
4	左側セグメントモデルの合成	63
4.1	Seebach ラクトン <b>7</b> の調製	
4.2	5 員環ヘミアセタール構造の構築	64
4.3	アルキル化体 <b>16</b> への C6 単位の直接的な導入	
4.4	<b>16</b> への C3 単位の付加反応	65
4.5	塩基を用いた <b>26</b> の増炭反応	
4.6	シリルエノールエーテルの利用	66
4.7	Weinreb アミド <b>38</b> への求核付加	67
4.8	カーボネート <b>39</b> に対する C6 単位の導入	
4.9	C4 単位導入ルート	68
4.10	イノン経由ルート	70
4.11	左側セグメントモデル合成の小括	71
5	左側セグメントの本合成	72

5.1	アリル型臭化物 <b>71</b> の合成	
5.2	Seebach ラクトンと <b>71</b> のアルキル化の検討	73
5.3	環状カーボネート <b>79</b> への変換	74
5.4	分子内 Claisen 縮合	75
5.5	分子間 Claisen 縮合	
5.6	5 員環エノンのセコ酸への変換	76
5.7	エノン <b>93</b> のトランスエステル化	77
5.8	5 員環ヘミアセタールの使用	78
5.9	$\beta$ , $\delta$ -ジケトエステルの使用	
5.10	DMB エステルの利用	79
5.11	エノンの 1,2-還元	80
5.12	アルデヒドに対する向山アルドール反応	
5.13	12 員環ラク톤の形成	81
5.14	左側セグメント合成の小括	83
6	右側セグメントの合成	84
6.1	ヨードアルケン <b>121</b> の調製	
6.2	不飽和アルデヒドの調製	85
6.3	ヨードアルケン <b>10</b> とのアルドール反応	
6.4	TBS 保護体 <b>138</b> の調製	87
6.5	右側セグメント合成の小括	
7	左右セグメントの連結	88
7.1	モデル基質での鈴木・宮浦クロスカップリング反応の検討	89
7.2	ケトンのアセタール保護	90
7.3	ケトンの環状シリルアセタール保護	91
7.4	ケトンのシリルエノールエーテルへの変換	
7.5	モデル鈴木・宮浦クロスカップリング	92
7.6	$\beta$ -ケトラクトン <b>118</b> のヒドロメタル化	
7.7	5 員環部位の構築	94
7.8	C5 部位の酸化	
7.9	<b>168</b> の TBS 基の脱保護	95
7.10	<b>169</b> のヒドロホウ素化の検討	
7.11	<b>168</b> のヒドロホウ素化の検討	96
7.12	メチルアセタールの利用	97
8	総括	98
	引用文献	99
	実験の部	102
	結言	109



## 緒言

天然有機化合物は創薬シーズの宝庫であり、微生物や海洋生物などから膨大な数の生理活性物質が単離され、そのものまたは誘導体が医薬品として応用されてきた。これら天然有機化合物は起源となる一次代謝産物や生合成経路からいくつかの系統に分類できる。その中の一つである酢酸・マロン酸経路からは脂肪酸とポリケチドが生成される。前者ではアセチル CoA を開始ユニット、マロニル CoA を伸長ユニットとして炭素鎖が伸長し、カルボニル基の還元、脱水、エノイル還元を経て飽和の C<sub>2</sub> 単位が伸長する。一方後者では開始ユニットや伸長ユニット、および炭素鎖伸長の後の化学変換が多様性に富んでおり、様々な構造の天然物が生成可能である。ラクトン構造を有する化合物群はその一種であり、ラクトンの環サイズなど、構造上の差異によって異なる生理作用を有し、治療薬として応用されたものも数多く存在する。ラクトンのうち、8~11 員環は中員環、12 員環以上は大員環と呼ばれ、抗菌作用や抗腫瘍作用など魅力的な生理活性を有する化合物が報告されている。Figure 1 に中・大員環ラクトンのほんの一例を挙げた。Erythromycin や ivermectin B<sub>1a</sub> (avermectin の化学誘導体)は大員環ラクトンいわゆるマクロライド型治療薬として実際に用いられている。このように有用な生理活性を有するラクトン型化合物は多くの薬理学者や生化学者の興味を惹いてきたことに加えて、連続する複数の不斉中心を有するマクロライドは合成化学的にも挑戦的な標的であり、多くの有機合成化学者を魅了してきた。

ここで有機合成化学的観点からラクトン型化合物について簡単に触れる。一般的に中・大員環ラクトン型化合物を合成する際は、分子間で反応が進行した 2 量体の生成が問題となるため、基質を低濃度に保つ必要があり高希釈条件下で反応を行う。その合成方法は、①基質を大量の溶媒に溶かしてから、縮合剤などの反応剤を加える②反応剤を含む大量の溶媒中に基質を徐々に添加して反応を行う 2 通りがあるが、基質を低濃度に保つという点においては後者の方法が望ましい。次に環形成の優位性について述べる。一般的に中員環の形成は、渡環相互作用・ねじれ相互作用が働くために遷移状態が不安定になり困難である。大員環ではひずみは解消されるが、反応点同士が大きく離れているために閉環はエントロピー的に不利であり、反応速度が減少して分子間反応が起こりやすい。中・大員環ラクトンを形成する反応手法は多数存在するが、基質によって最適条件が異なるため、どの手法を用いるかは非常に重要である。最後にラクトンの立体配座について述べる。ラクトンの立体配座は *syn* 体と *anti* 体の 2 種類考えられる (Figure 2)。 *syn* 体のほうが *anti* 体よりも一般的に安定であるが、環サイズによって安定配座は異なる (Rousseau, G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2777.)。7 員環より小さいラクトンでは環配座の関係から強制的に *anti* 体をとる。8、9 員環では *syn* 体と *anti* 体の両方をとるが、10 員環以上になると一般的に *syn* 体をとると言われている。大員環ラクトンになると構造は柔軟性に富むため、一見しただけでは分子の最安定配座がわかりにくく、ラクトン環内の官能基の反応性を予測するのは難しくなる。

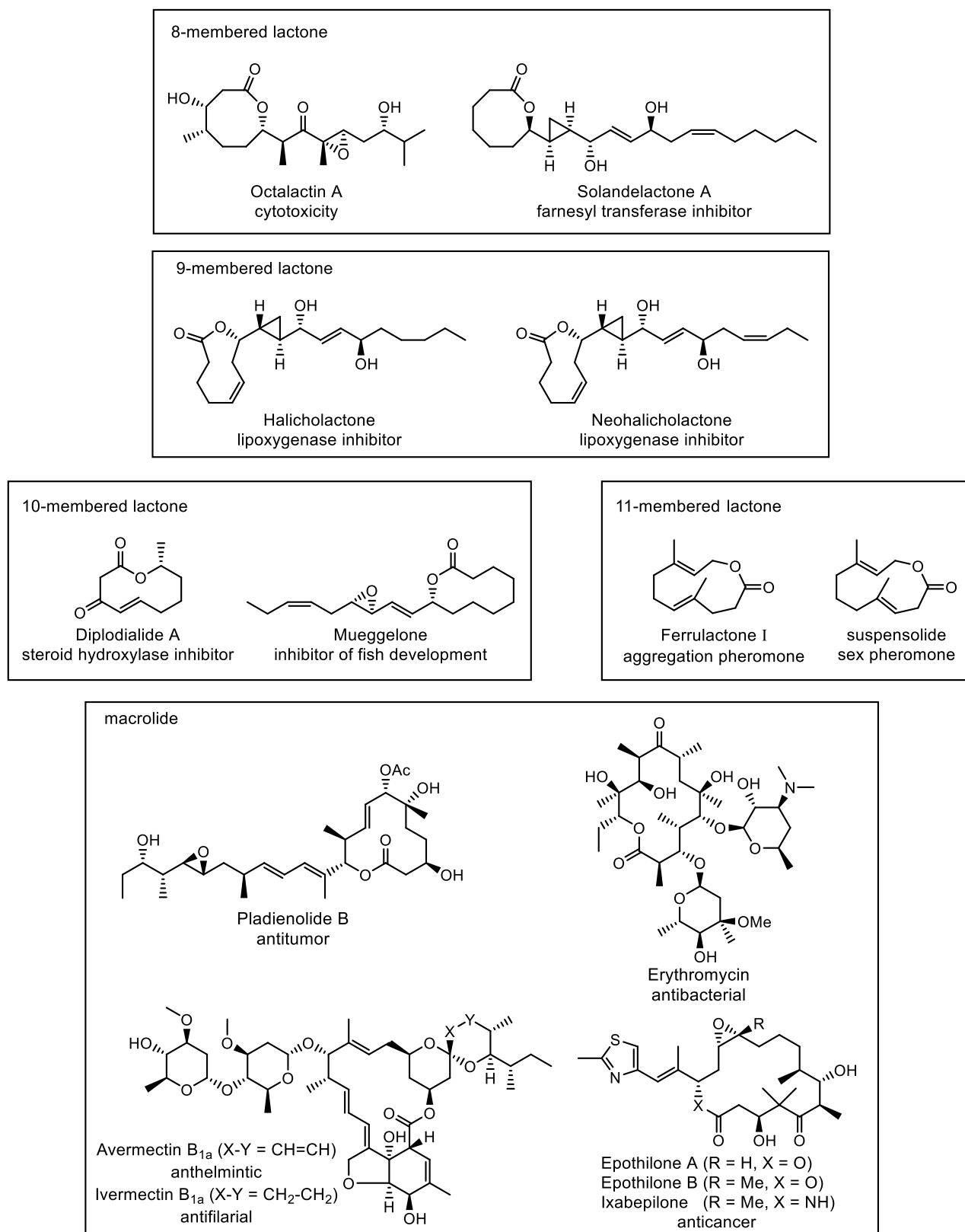
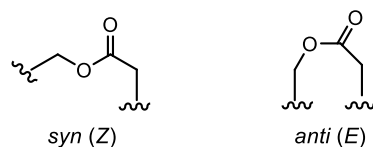
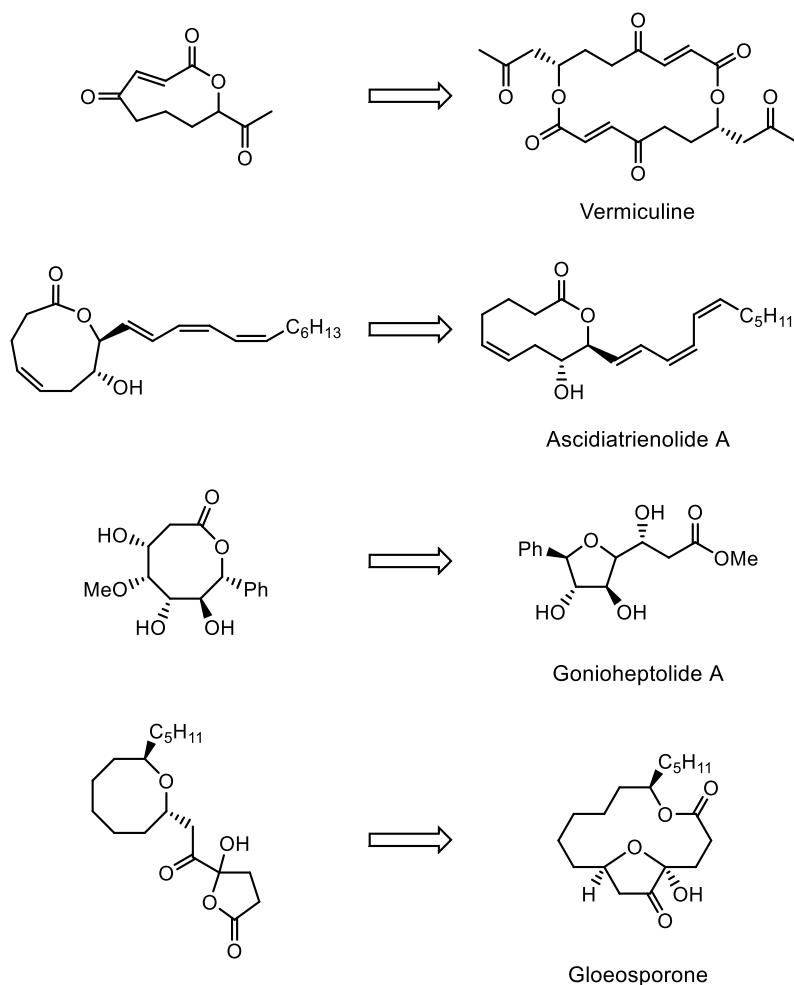


Figure 1. 中・大員環ラク톤の例



**Figure 2.** ラクトン部位の立体配座

さて、有機合成技術が発展した昨今において、天然物合成を行う意義を疑問視する風潮も存在するが、天然物合成は科学の発展において依然として重要な役割を担っていると言える。天然有機化合物には微量しか単離されないものや、構造が確定していないものも存在するため、それらの量的供給や真の構造決定を行ううえでは合成的手法が威力を発揮する。また分析技術が発展した現代においても構造決定を誤る場合がある。Figure 3 には、当初中員環ラクトン構造を有すると提唱されていたが、天然物の誘導化や全合成により後に構造改定された化合物の一例を示した。さらに、天然物の全合成を行う過程で得られる知見は、原子一個レベルでの構造活性相関研究を可能にし、天然物を超える生物活性を有する誘導体合成に活かすことができる。加えて、化合物ライブラリーの構築やプローブ調製を通じた標的分子の同定、作用機序の解明へと展開することも出来るなど、その有用性は枚挙に暇がない。



**Figure 3.** 中員環天然物の提唱構造と改定構造

Shiina, I. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 239.



本博士論文では、優れた生体機能分子創製の一助となるべく、魅力的な生理活性を有する中・大員環ラクトン構造を有する天然有機化合物を研究対象とし、第一章では立体化学の決定と類縁化合物の合成にも適用可能な合成経路の確立を、第二章では構造活性相関研究への展開を意図した全合成研究を行った。

# 本論

## 第一章

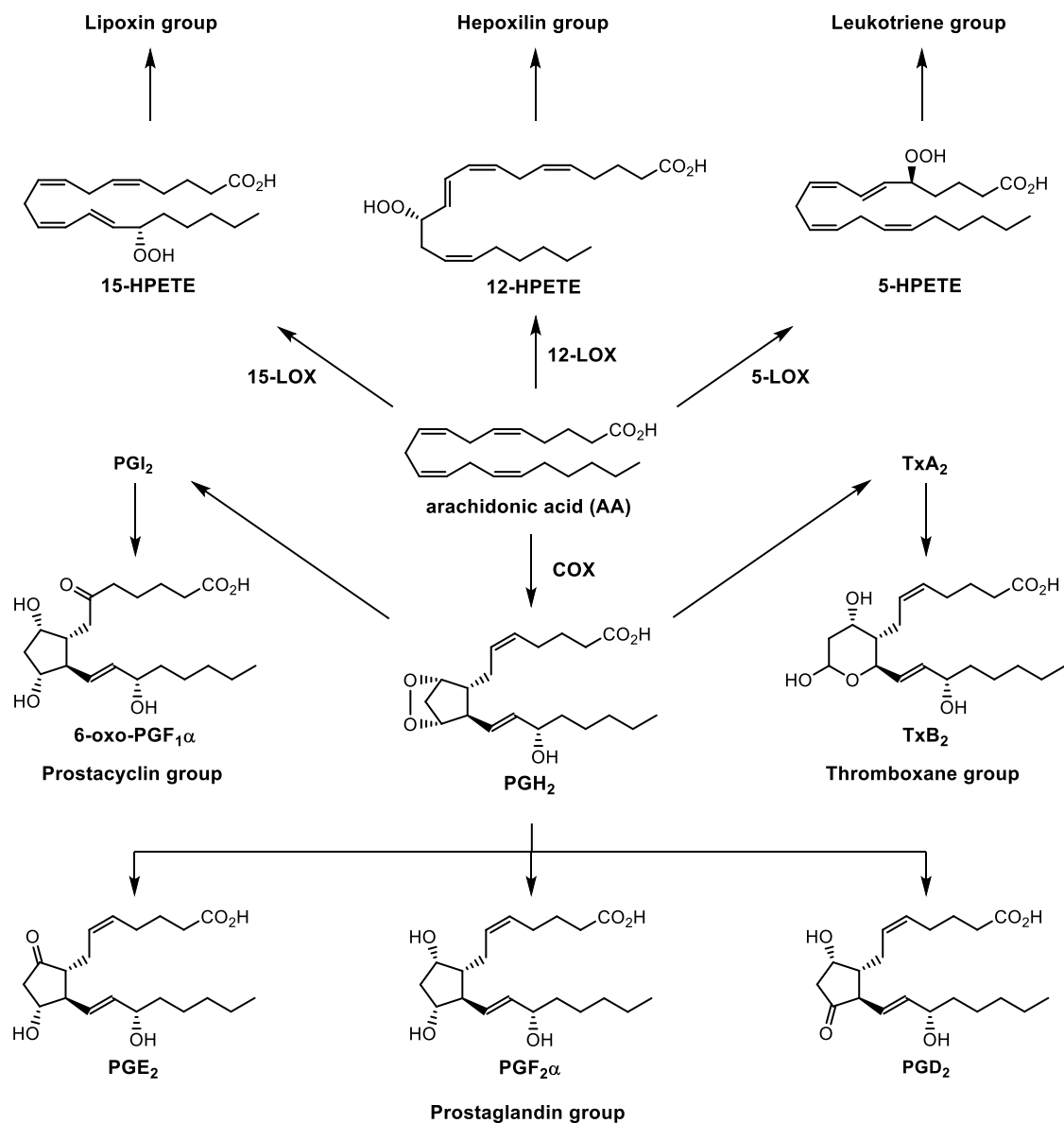
エンートリオール構造を有するオキシリピン  
類の統一的立体構築法の開発

## 1 オキシリピンについて

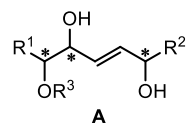
生体を構成する成分には様々なものがあるが、細胞膜の基本成分である脂質が生命の維持に必須であることは疑問の余地が無い。化学が発展するに伴い、脂質の分離・分析技術が飛躍的な発展を遂げ、脂質分子そのものあるいはそれらの代謝産物の機能性や生合成経路が次第に明らかにされてきた。脂質は生体内膜を構成する成分として機能するだけでなく、細胞内情報伝達機能にも関与し、疾病の発症に関わるとともに様々な生理作用を有することが分かってきた。脂質を構成する単位として脂肪酸が挙げられ、脂肪酸が酸化過程を含む代謝を受けることによって産生する化合物群をオキシリピンと総称し、その代謝経路をオキシリピン経路と称する。オキシリピン経路の一つの例として、アラキドン酸カスケードを紹介する (Figure 1)。生体膜リン脂質に貯蔵されているアラキドン酸 (AA) は、ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) の作用によって遊離し、シクロオキシゲナーゼ (COX) 経路またはリポキシゲナーゼ (LOX) 経路を経てそれぞれプロスタグランジン (PG) 類、ロイコトリエン (LT) 類などへと変換される。この二つの経路を合わせて AA 代謝系、産物をエイコサノイドと称し、生殖、出産、血圧上昇と下降、アレルギー、睡眠、出血と止血、血栓症など様々な生理現象に関与している<sup>1a)</sup>。

オキシリピンの生合成経路は生物種間で大きく異なっており、代謝原料となる脂肪酸の種類や酸化を受ける脂肪酸の位置、酸化によって生じる立体化学等の多くは、その産生する種・あるいは代謝酵素に特異的なものであることが知られている<sup>3)</sup>。

さて、オキシリピンの中には構造単位としてエン-トリオール構造 (A) (Figure 2 : R<sup>3</sup> = H 又は炭素置換基) を含有するものがある。この構造を有するオキシリピンは、動物のエイコサノイドや植物の不飽和脂肪酸代謝産物の中に数多く見出されており、血管拡張、核内受容体の活性化、抗菌、インフルエンザワクチンの効果増強 (アジュバント) 等、様々な生理作用が報告されている<sup>1b,1c)</sup>。構造単位 A には 3 個の不斉炭素原子が含まれるため、8 個の立体異性体が存在し得るが、実際に、これまでに報告されている関連物質の立体化学は必ずしも定型的ではなく、立体化学が不明のものも多い。それら全ての立体異性体の自在で迅速な合成を可能とする統一的合成戦略を確立できれば、有機合成化学上の貢献に加え、標品の円滑な供給が可能となり、生物学的基礎研究及び応用研究にも寄与できると考えられる。そのような包括的研究の一環として、細胞毒性物質 topsentolide C<sub>2</sub> および A<sub>2</sub> における立体化学の決定を視野に入れた合成研究を行った。



**Figure 1.** アラキドン酸カスケードの概略

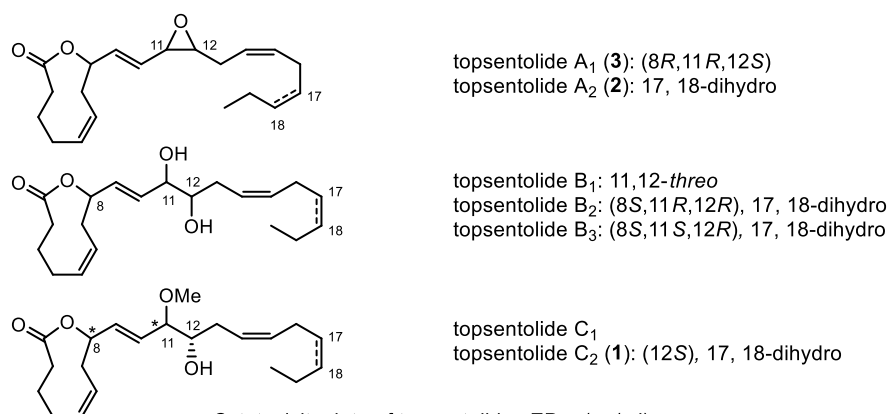


**Figure 2.** エンテリオール構造

## 2 Topsentolide 類

海洋は地球表面積の約 7 割を占め、水力や太陽光などの生活環境は陸上と大きく異なる。そのため海洋生物は、魚など他の生物による捕食、病原微生物の侵入、あるいは海藻類、コケムシなどの着生生物の付着を免れるため、陸上生物とは異なった代謝系、または生体防御機構を発達させてきたと考えられ、海洋生物由来の二次代謝産物の中には、新規な化学構造を有し、非常に強力な生物活性を示す化合物が存在する。これまでに多くの生理活性物質が海綿から単離されているが、それらの構造は藍藻や微生物などから見出されている化合物と類似している場合があり、真の生産者は海綿に寄生する微生物であると考えられている。

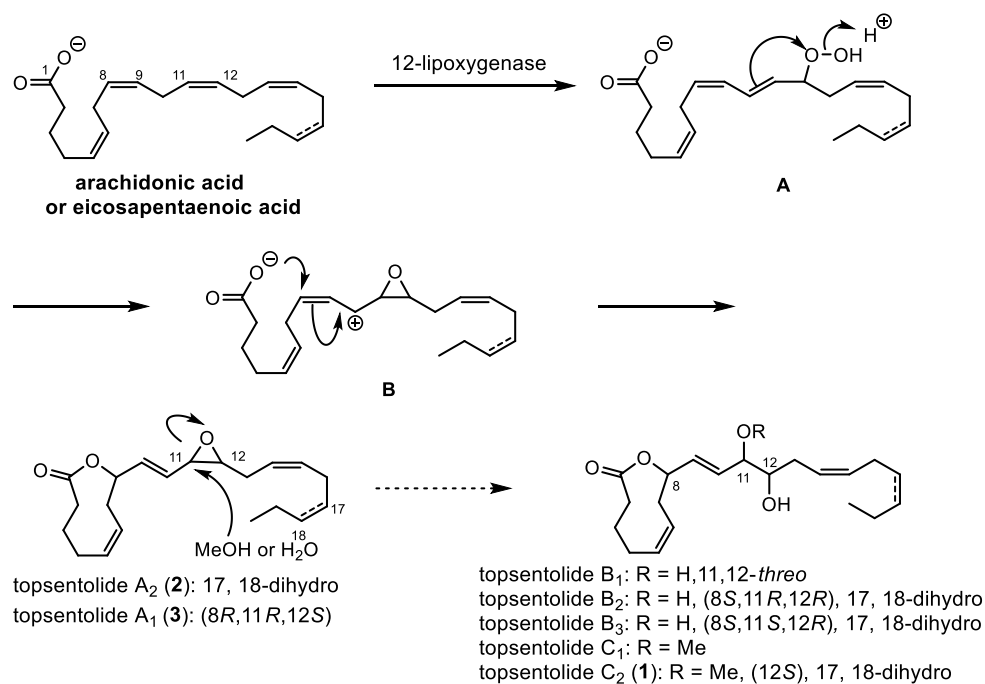
Topsentolide 類は 2006 年に Jung らにより海綿 *Topsentia* sp. より単離・構造決定されたオキシリピン型化合物であり、天然物としては稀な 9 員環ラクトン構造と数種の癌細胞に対する細胞毒性を有している<sup>2)</sup>。Topsentolide の名を冠する化合物としては Figure 3 に示した 7 種類が報告されており、topsentolide A はエポキシド、B はジオール、C はメチルエーテルを有するという特徴がある。Topsentolide A<sub>2</sub> を例に挙げて予想されている生合成経路を説明する (Scheme 1)。アラキドン酸が 12-リポキシゲナーゼの作用で酸化され、ヒドロペルオキシド **A** が生じる。その後二重結合からの環化が起こりエポキシド **B** が生成し、カルボン酸からの C8 位への攻撃によりラクトン環とトランス二重結合が構築されると考えられている<sup>2)</sup>。Jung らは topsentolide B、C 類は非酵素的に単離過程で A 類から生じた artifact であると予想している<sup>2)</sup>。すなわち、抽出の過程において topsentolide A 類の C11 位に水、もしくはメタノールが求核攻撃することによってエポキシドが開環し、それぞれ B、C 類が生成したと考えられている。しかし、これは Jung らの仮説であり、その真偽は明らかになっていない。以下、各々の化合物の合成例および立体配置について述べる。まず、topsentolide A 類のエポキシドの相対立体配置はシスであることは <sup>1</sup>H NMR の解析結果から提唱されていたが、その絶対立体配置は単離段階では決定されていなかった。2010 年に渡邊らのグループにより topsentolide A<sub>1</sub> の 2 種のジアステレオマーが合成され、それらの <sup>1</sup>H NMR と比旋光度を比較することにより、絶対立体配置が (8*R*,11*R*,12*S*) であると決定されたが<sup>4)</sup>、A<sub>2</sub> に関してはその合成は未だなされておらず絶対立体配置は未決定である。Topsentolide B 類についてはジオールの立体化学に差異が見られ、B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub> がトレオであるのに対し B<sub>3</sub> はエリスロである。Topsentolide B<sub>2</sub>、B<sub>3</sub> はそれぞれ異なるグループにより合成がなされ、その絶対立体配置について B<sub>2</sub> が (8*S*,11*R*,12*R*)<sup>5)</sup>、B<sub>3</sub> が (8*S*,11*S*,12*R*)<sup>6)</sup> であることが明らかにされた。Topsentolide C 類については現在までに合成研究の報告例は無く、改良 Mosher 法により C<sub>2</sub> の C12 位が *S* 配置であると決定されていること以外に絶対立体配置に関するデータは得られていない。このように、同じ topsentolide 類の中でも基本骨格であるラクトン環の立体配置が同一では無く、種類によって異なっているというのは生合成的、天然物化学的に大変興味深い。このような背景のもと筆者は、未だ絶対立体配置に関する研究が乏しい topsentolide C<sub>2</sub>、および A<sub>2</sub> の絶対立体配置を明らかにし、また C<sub>2</sub> が A<sub>2</sub> から非酵素的に生じるという仮説の検証を行うべく合成研究に着手することとした。まず **1** の立体化学を決定するために、各種ジアステレオマーを stereodivergent に合成し、天然物との NMR データを比較することで相対立体配置を決定することとした。



Cytotoxicity data of topsentolides ED<sub>50</sub> (μg/ml)

	A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>	B <sub>1</sub>	B <sub>2</sub>	B <sub>3</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>
ヒト肺癌細胞 A549	4.8	8.9	17.5	4.7	5.6	5.2	4.8
ヒト卵巣癌細胞 SK-OV-3	4.6	11.4	12.3	4.2	6.5	13.0	5.1
ヒト皮膚癌細胞 SK-MEL-2	2.0	6.5	12.4	4.4	4.9	8.6	4.3
ヒト中枢神経系癌細胞 XF498	3.6	12.1	14.4	4.5	7.8	6.1	7.6
ヒト結腸癌細胞 HCT15	2.4	11.4	14.7	11.6	7.6	4.6	4.4

**Figure 3.** Topsentolide 類の構造と活性



**Scheme 1.** Topsentolide 類の予想合成経路

### 3 Topsentolide C<sub>2</sub> (1)の合成戦略

不斉合成を行う際は不斉点の導入法としては大きく分けて、①キラルプールから合成を始める②基質が有する不斉点を利用してジアステレオ選択的に反応を行う③不斉触媒を用いる、の3通りがある。キラルな原料を用いると光学純度は保証されており、合成の途中で立体反転が起こらない限りは最終物までその立体化学は保持されるため、適切な不斉原料があればこれを使用するのが望ましい。一方でエピマーが欲しい場合は原料のエナンチオマーを用いる必要がある。今回の合成中間体として設定したAを例にとって説明する (Figure 4)。Aの8位はL-リンゴ酸から、12位はD-フェニルアラニンから構築可能だと予想できる。12位のエピマーが欲しい場合はL-リンゴ酸とL-フェニルアラニンから合成を行うことになり、8位のエピマーが欲しい場合はD-リンゴ酸とD-フェニルアラニンを、8,12位のエピマーが欲しいならD-リンゴ酸とL-フェニルアラニンから合成する。目的化合物の立体化学がわかっている場合は該当する立体化学を有する原料から合成を始めればよいが、topsentolide C<sub>2</sub>のように、各種ジアステレオマーを合成する場合においては、その都度キラルな原料を変えて合成を行うと膨大な時間と手間がかかる。

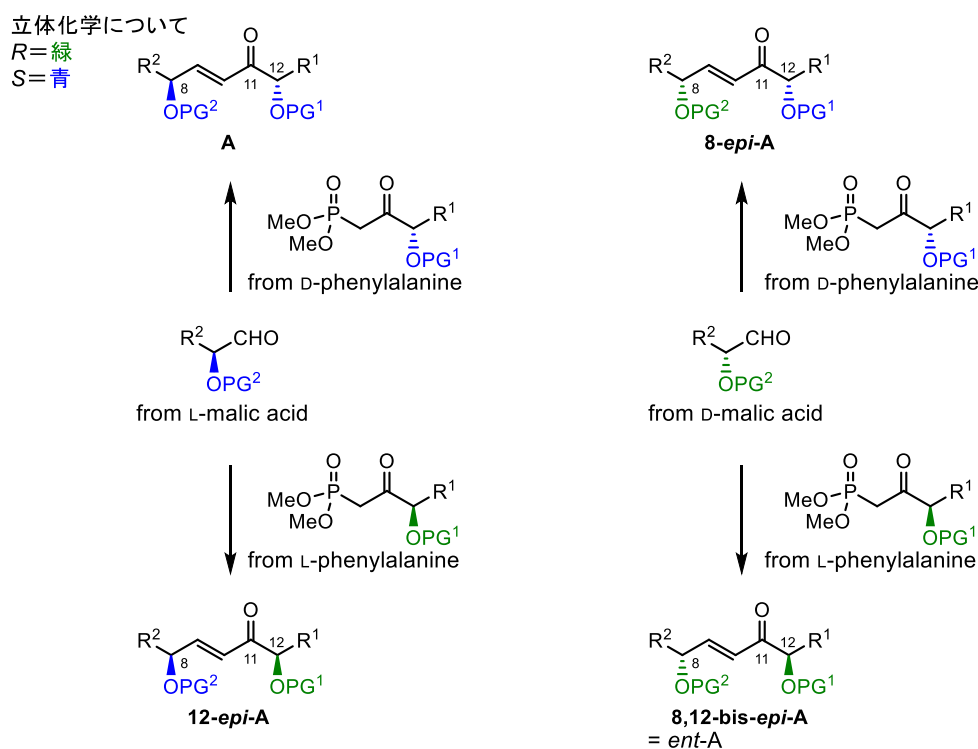


Figure 4. Aの4種のジアステレオマーの合成法

一方 **stereodivergent** 合成法においては単一の立体化学を有する基質に対し、平易な化学変換を施して順次立体化学を構築していく。今回の **topsentalide C<sub>2</sub>** の合成を例にとると、まず、L-リンゴ酸と D-フェニルアラニンから導いた A のケトン を立体選択的に還元して、11*R* である B と 11-*epi*-B を作り分ける (Figure 5)。B の 12 位を立体反転させると 12-*epi*-B が、B の 8 位を立体反転させると 8-*epi*-B が生成する。さらにその 12 位を立体反転させると 8,12-bis-*epi*-B が得られる。11-*epi*-B に対しても同様な変換を施すと、理論上可能な 8 種類の異性体の合成が可能である。このように、**stereodivergent** な合成を行うことで、様々な立体化学を有する基質を迅速かつ簡便に調製可能であり、複数のジアステロマーの合成において非常に有用である。さらに、この 8 種類の異性体はエナンチオマーを含んでいるため、4 種のジアステレオマーを合成して天然物との NMR データを比較することで相対立体配置を決定でき、さらに比旋光度を比較することで絶対立体配置が決定できる。

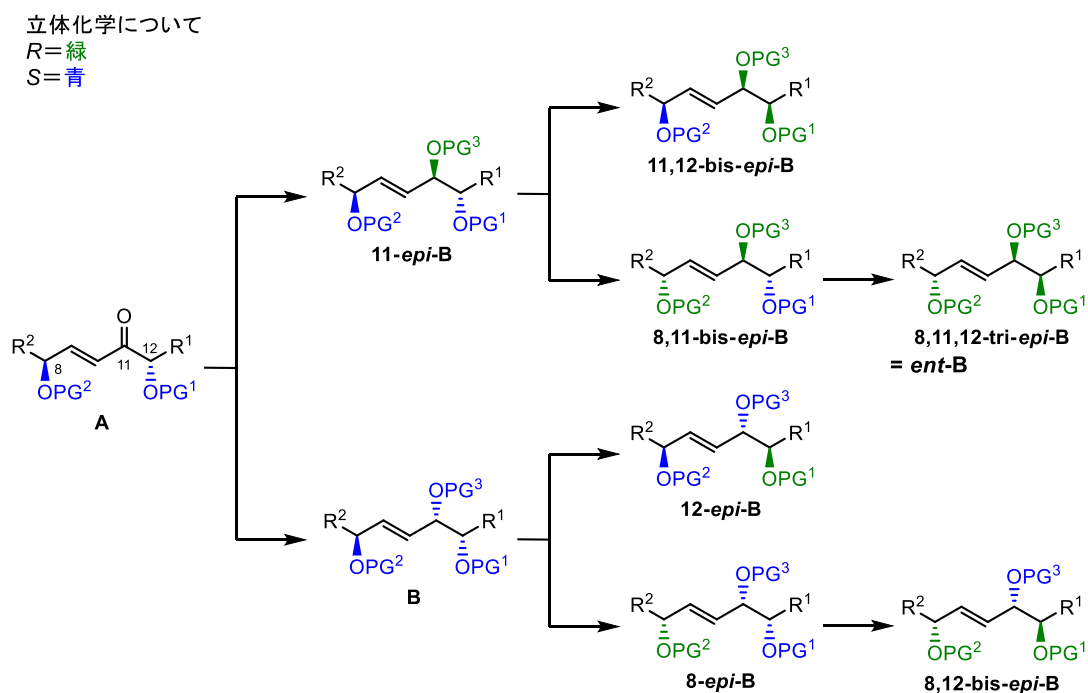
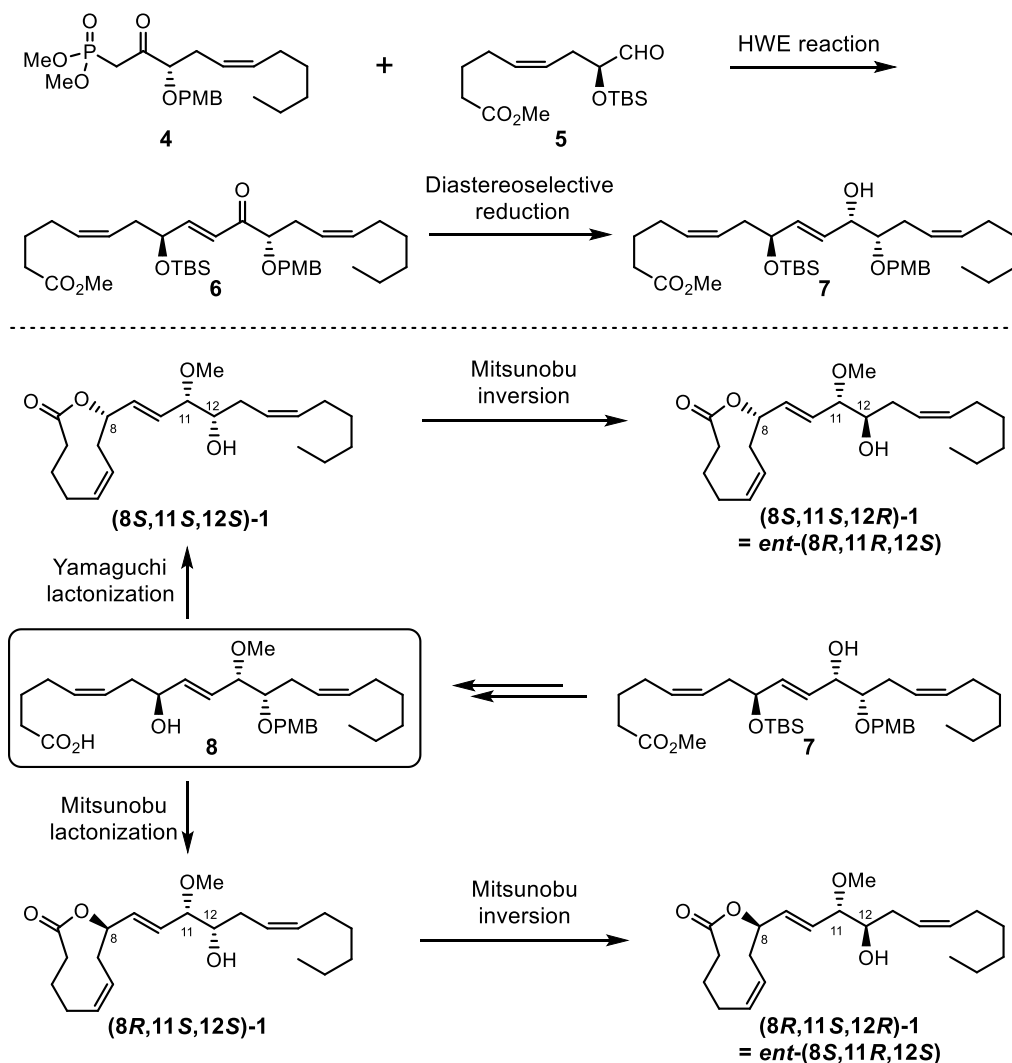


Figure 5. Stereodivergent 合成法



以上を踏まえて考案したスキームを Scheme 2 に示した。すなわち、ホスホネート **4** とアルデヒド **5** の Horner-Wadsworth-Emmons オレフィン化およびジアステレオ選択的な還元を含む数工程の変換により共通中間体 **8** を得、C8 位の立体化学を保持する山口法でラクトン化することにより (8*S*,11*S*,12*S*) 体へ、その後 C12 位の水酸基の立体反転により (8*S*,11*S*,12*R*) 体へと導く。一方、**8** を水酸基の立体化学の反転を伴う光延法でラクトン化することで (8*R*,11*S*,12*S*) 体を、その後同様に C12 位の水酸基の立体化学を反転させれば (8*R*,11*S*,12*R*) 体を合成できると考えた。これら 12-*R* 水酸基を有する 2 種の異性体は、真の天然物である可能性のある (8*R*,11*R*,12*S*) 体または (8*S*,11*R*,12*S*) 体のエナンチオマーである。前述の通り、天然物は 12*S* と決定されているため、これら 2 種の合成品のうちいずれかの NMR が天然物と一致した場合、その比旋光度は天然物とは符号が逆で絶対値が等しくなるはずである。以上のように、合成する 4 種の異性体の NMR と比旋光度をそれぞれ比較することにより、天然物の立体化学を決定することにした。

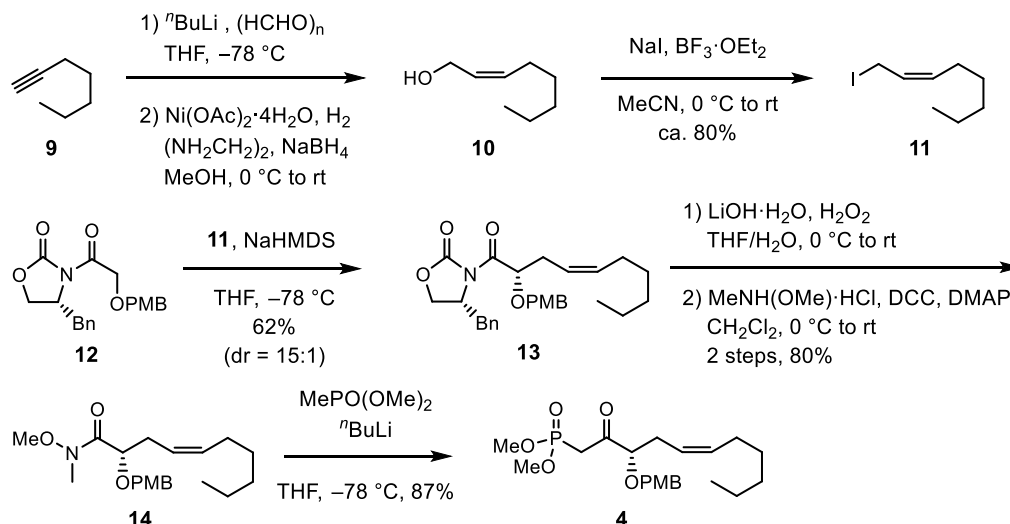


Scheme 2. Topsentolide C<sub>2</sub> (**1**)の合成戦略

## 4 Topsentolide C<sub>2</sub> (1)の全合成

### 4.1 ホスホネート **4** の合成

まず、ホスホネートセグメントの調製を行なった (Scheme 3)。市販の 1-heptyne とホルムアルデヒドとを反応させることで一炭素増炭したプロパルギルアルコールとし、P-2 ニッケルを用いた水素添加を行うことで Z-アリルアルコール **10** を得た。**10** に対してルイス酸として BF<sub>3</sub>・OEt<sub>2</sub> を用い、NaI でヨウ素化することでアリル型ヨウ化物 **11**<sup>8,13)</sup> を調製した。なお、**11** は精製が必要ない程の純度であったためそのまま次の反応に用いることにした。得られた **11** を、ブロモ酢酸より 2 工程で調製した (R)-オキサゾリジノン誘導体 **12** と Evans 不斉アルキル化<sup>8,12)</sup> に付すことでジアステレオマー比 15:1 の選択性でアルキル化体 **13** を得た。この反応ではまず Z-エノラートが生じ、次に紙面手前側からアルキル化されることで望む立体化学を与えることが分かっている<sup>8e)</sup>。なお、生じたジアステレオマーはカラムクロマトグラフィーで分離することが可能であった。当研究室の三浦の研究により、**13** に対して直接ホスホネートアニオンを付加させる反応は進行しないことが分かっていたため迂回策を講じた。すなわち、過酸化水素を用いてオキサゾリジノンを除去し、続いて Weinreb アミド **14** へと変換し、ジメチルメチルホスホネートのアニオンとの求核アシル置換反応に付すことで目的のホスホネートセグメント **4** を合成した。

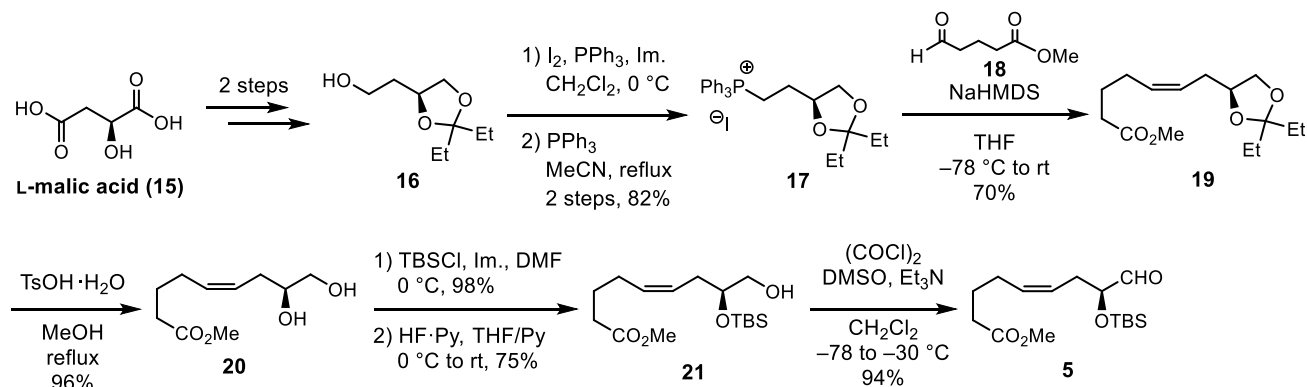


Scheme 3. ホスホネート **4** の合成

### 4.2 アルデヒド **5** の合成

続いてアルデヒドセグメントの調製を行なった (Scheme 4)。市販の L-リンゴ酸より 2 工程の変換<sup>9)</sup>を施すことによりアセタール **16** を得た。続いて水酸基をヨウ素化し、PPh<sub>3</sub> により Wittig 試薬 **17** を調製した。**17** を cyclopentene のオゾン分解で調製したアルデヒド **18** との Wittig 反応に付すことで完全な Z 選択性でアルケン **19** を得た後に、**19** のアセタール基を酸を用いて除去しジオール **20** を得た。次にジオールを TBS 基で保護した後に、第 1 級 TBS 基のみを選択的に除去しようと CSA、AcOH、aq HCl、PPTS などの酸で処理したところ、原料回収または第 2 級 TBS 基も除去されるという結果を与えた。一方 HF・Py を用いたところ<sup>11)</sup>、第 1 級 TBS 基が選択的に除去された望みの化合物 **21** を中程度の収率で得ることに成功した。ただし、HF・Py を用いても長時間反応させると第 2 級 TBS 基も外れてしまうため、反応経過を TLC で細かくモニタリングし、原料が残存しながらもジオールが生成し始めたタイミングで反

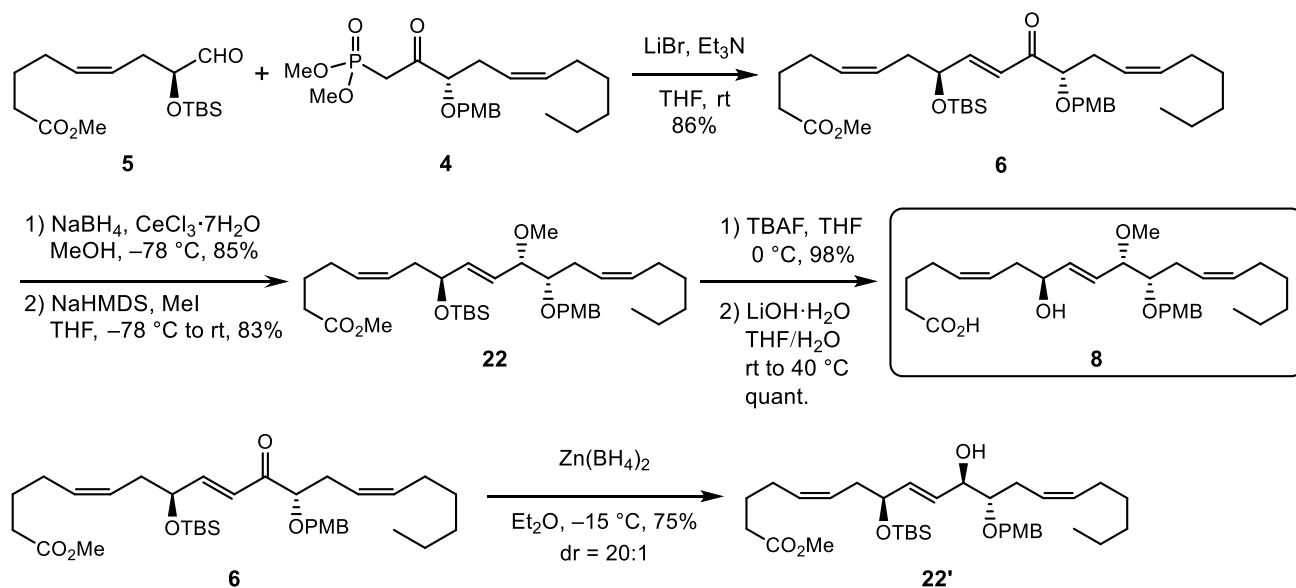
応を終了させることで良好な収率が得られることがわかった。その後生じた第 1 級水酸基を Swern 酸化することで目的のアルデヒドセグメント **5** を合成した。



**Scheme 4.** アルデヒド **5** の合成

#### 4.3 共通中間体 **8** の合成

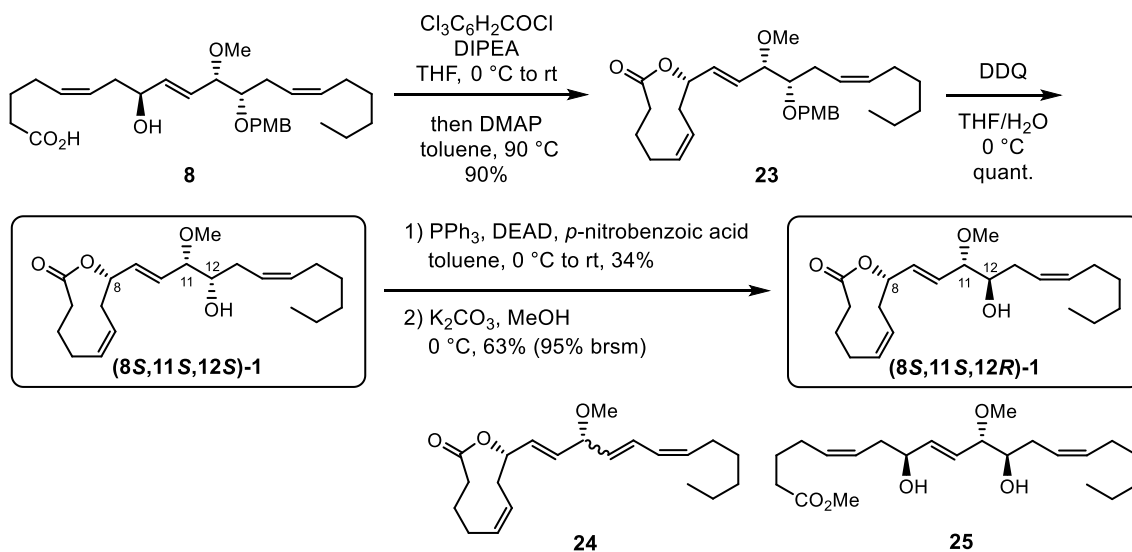
2 つのセグメントの調製が完了したため共通中間体 **8** への変換を行なった (Scheme 5)。得られたホスホネート **4** とアルデヒド **5** を Horner-Wadsworth-Emmons 反応により *E* 選択的に連結することでエノン **6** を得た<sup>14)</sup>。これを Luche 還元が付すと Felkin-Ahn モデルに従って還元は立体選択的に進行し、*S*-アルコール体のみを得ることに成功した。ここでのジアステレオマーの副生量は NMR 解析では検出限界以下であった。一方、 $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$  を反応剤として用いると、今度はキレーションモデルで還元が進行し、*R*-アルコール体 **22'** を得ることが可能である<sup>8)</sup>。なお、この 2 つのジアステレオマーは TLC および  $^1\text{H}$  NMR でも明確に区別することができる。続いて生じた水酸基のメチル化を試み、 $\text{Ag}_2\text{O}$ 、 $\text{MeI}$  条件で  $\text{Me}_2\text{S}$  やアミンなどの添加および溶媒の検討を行ったが反応はほぼ進行しなかった。そこで強力なメチル化試薬である Meerwein 試薬を用いたが、原料の分解が見られるだけで目的物を得ることはできなかった。最終的には HMPA 存在下で NaHMDS を塩基として用いる事により高収率でメチルエーテル体 **22** を得ることができた。なお、HMPA を添加しない場合は反応が完結せず、この部位の水酸基は反応性が非常に低いことが示された。続いて TBS 基の除去、メチルエステルの加水分解を行うことで共通中間体であるセコ酸 **8** を合成することができた。



Scheme 5. 共通中間体 **8** の合成

#### 4.4 (8*S*,11*S*,12*S*)-**1** および(8*S*,11*S*,12*R*)-**1** の合成

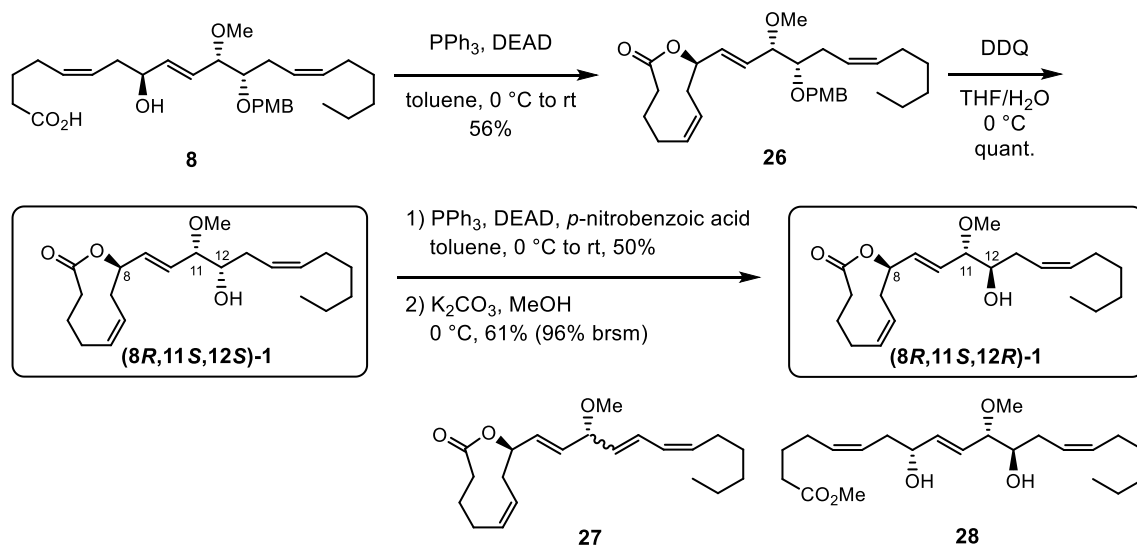
まず共通中間体 **8** より 8*S* 体の合成を行なった (Scheme 6)。セコ酸 **8** を山口法によるラクトン化に付したところ<sup>15)</sup>、高収率でラクトン体 **23** を与え、DDQ により PMB 基を除去することにより(8*S*,11*S*,12*S*)-**1** の合成を達成した。続いて C12 位の水酸基を光延反転することにより、(8*S*,11*S*,12*R*)-**1** を合成することができた。なお、光延反転における *p*-nitrobenzoic acid との反応においては、E2 脱離が進行して共役ジエンとなった **24** が生成したことにより、収率の低下を招いている。また、第 2 段階の加溶媒分解においては時間経過とともにラクトン環がメタノールによって開環した化合物 **25** も生じてしまうため、TLC でモニタリングしつつそのようなスポットが現れ始めた時点で反応を停止しており、そのため中程度の収率に留まっている。



Scheme 6. (8*S*,11*S*,12*S*)-**1** および(8*S*,11*S*,12*R*)-**1** の合成

#### 4.5 (8*R*,11*S*,12*S*)-**1** および(8*R*,11*S*,12*R*)-**1** の合成

続いて **8R** 体の合成を行なった (Scheme 7)。共通中間体 **8** に対して今度は光延法でラクトン化することにより中程度の収率ではあるが C8 位が反転したラクトン体 **26** を得ることに成功した。なお、溶媒は THF も試したがここでは *toluene* のほうが良好な収率で目的物を与えた。続いて DDQ により PMB 基を除去して(8*R*,11*S*,12*S*)-**1** を得た後に、C12 位を光延反転することで(8*R*,11*S*,12*R*)-**1** も得ることに成功した。なお、ここでも光延ラクトン化、光延反転の反応において 4.4 で述べたような副生成物 **27**、**28** が生じている。



**Scheme 7.** (8*R*,11*S*,12*S*)-**1** および(8*R*,11*S*,12*R*)-**1** の合成

#### 4.6 4つのジアステレオマーの $^1\text{H}$ NMRの比較

目的とするジアステレオマー4種類が得られたので、 $^1\text{H}$  NMRの比較を行なった (Figure 6)。C11、12位がシンである(8*S*,11*S*,12*S*)-1と(8*R*,11*S*,12*S*)-1とを比較したところ、両者の $^1\text{H}$  NMRは非常によく似ており、これは天然物のデータともほぼ一致していた。ここで特筆する点としては、11、12位のプロトンが3.5 ppm付近において2H分のマルチプレットとして観測されたことである。

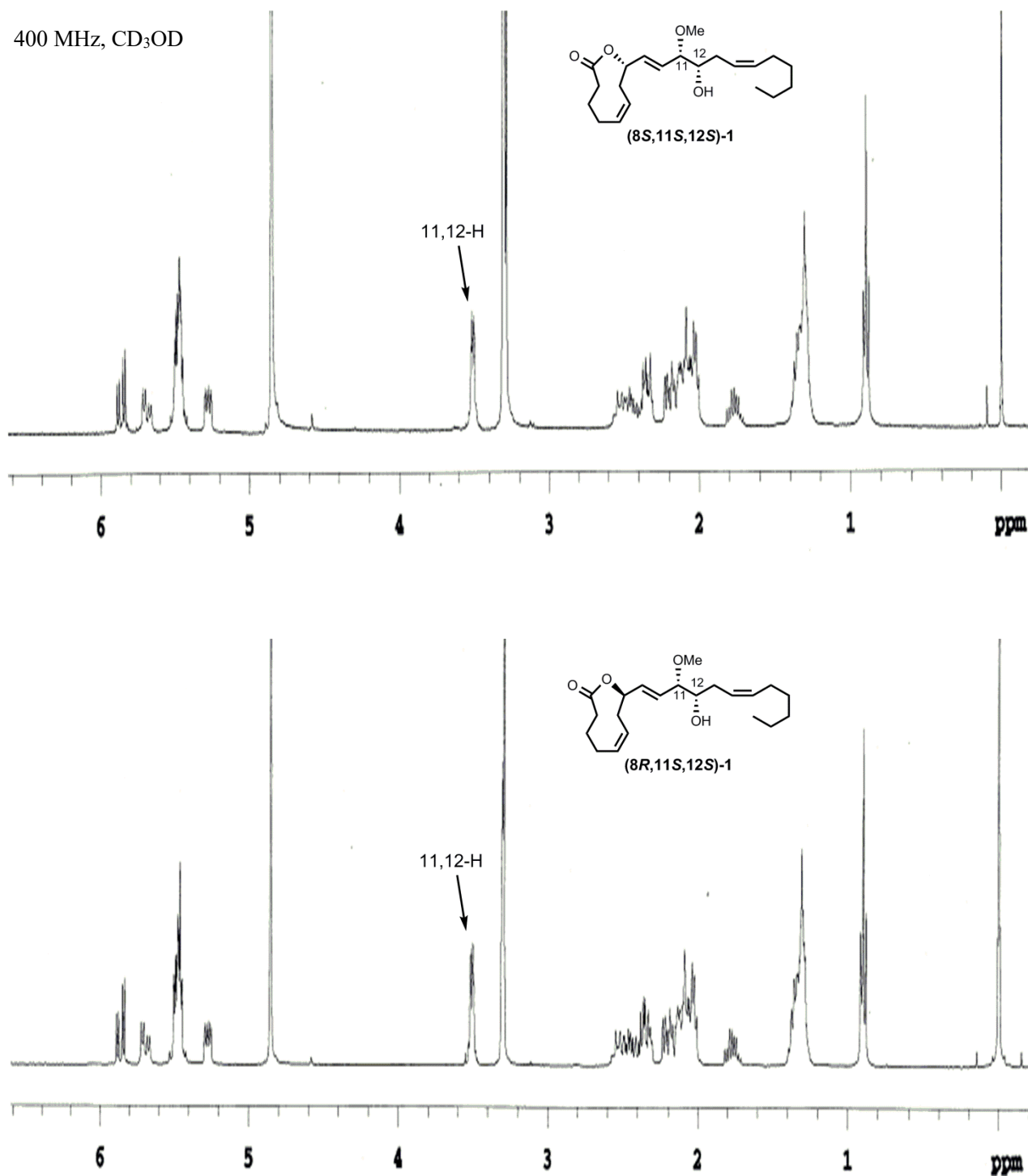


Figure 6. (8*S*,11*S*,12*S*)-1 と(8*R*,11*S*,12*S*)-1 の $^1\text{H}$  NMRの比較

続いて、C11,12 位がアンチである(8*S*,11*S*,12*R*)-**1** と(8*R*,11*S*,12*R*)-**1** とを比較したところ、こちらも両者の  $^1\text{H}$  NMR は非常によく似ているが、シン体のものと比べると若干差異が見られた (Figure 7)。すなわち、こちらは 11、12 位のプロトンが 3.6 ppm 付近においてそれぞれ独立したピークとして観測できる。

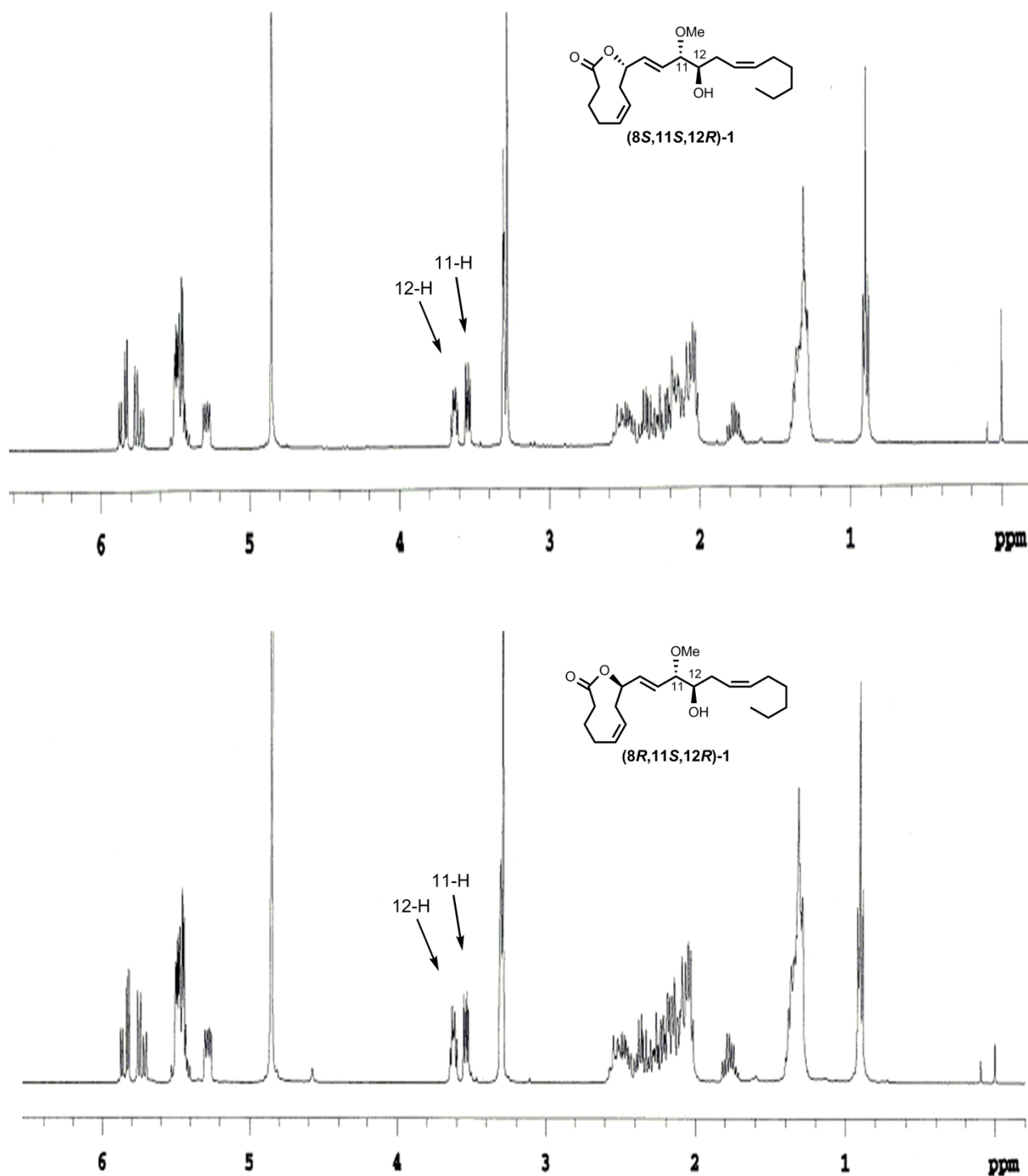


Figure 7. (8*S*,11*S*,12*R*)-**1** と(8*R*,11*S*,12*R*)-**1** の  $^1\text{H}$  NMR の比較

#### 4.7 4つのジアステレオマーの $^{13}\text{C}$ NMR の比較

今回は 4 種類のジアステレオマーの  $^{13}\text{C}$  NMR の比較を行なった。まず、C11、12 位がシンである (8*S*,11*S*,12*S*)-**1** と (8*R*,11*S*,12*S*)-**1** とを比較したところ、 $^1\text{H}$  NMR と同様に 2 つの  $^{13}\text{C}$  NMR は非常によく似ており、これは天然物のデータともほぼ一致していた (Figure 8)。ここでは C12、8 位のピークのケミカルシフトの差に着目した。

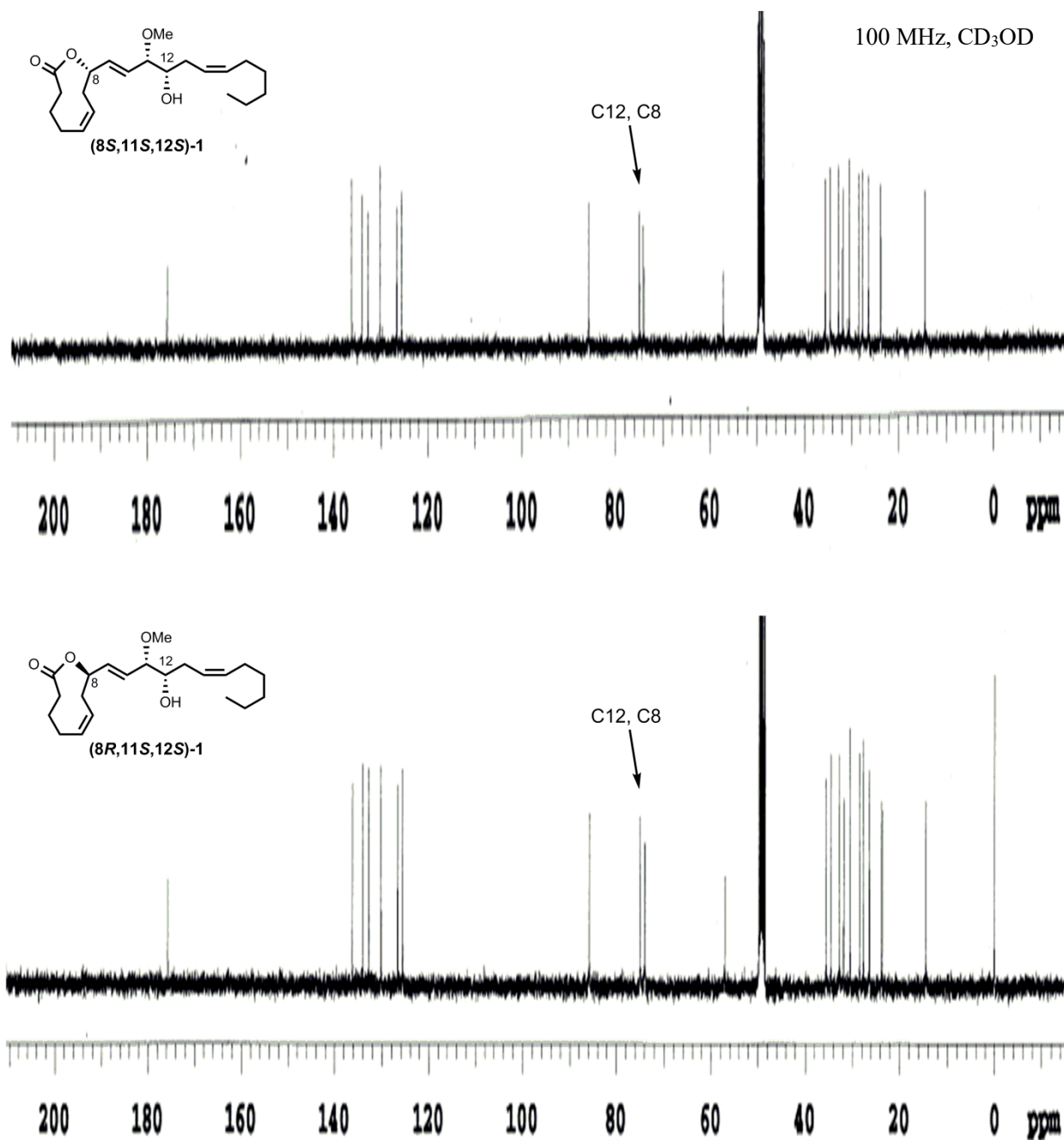
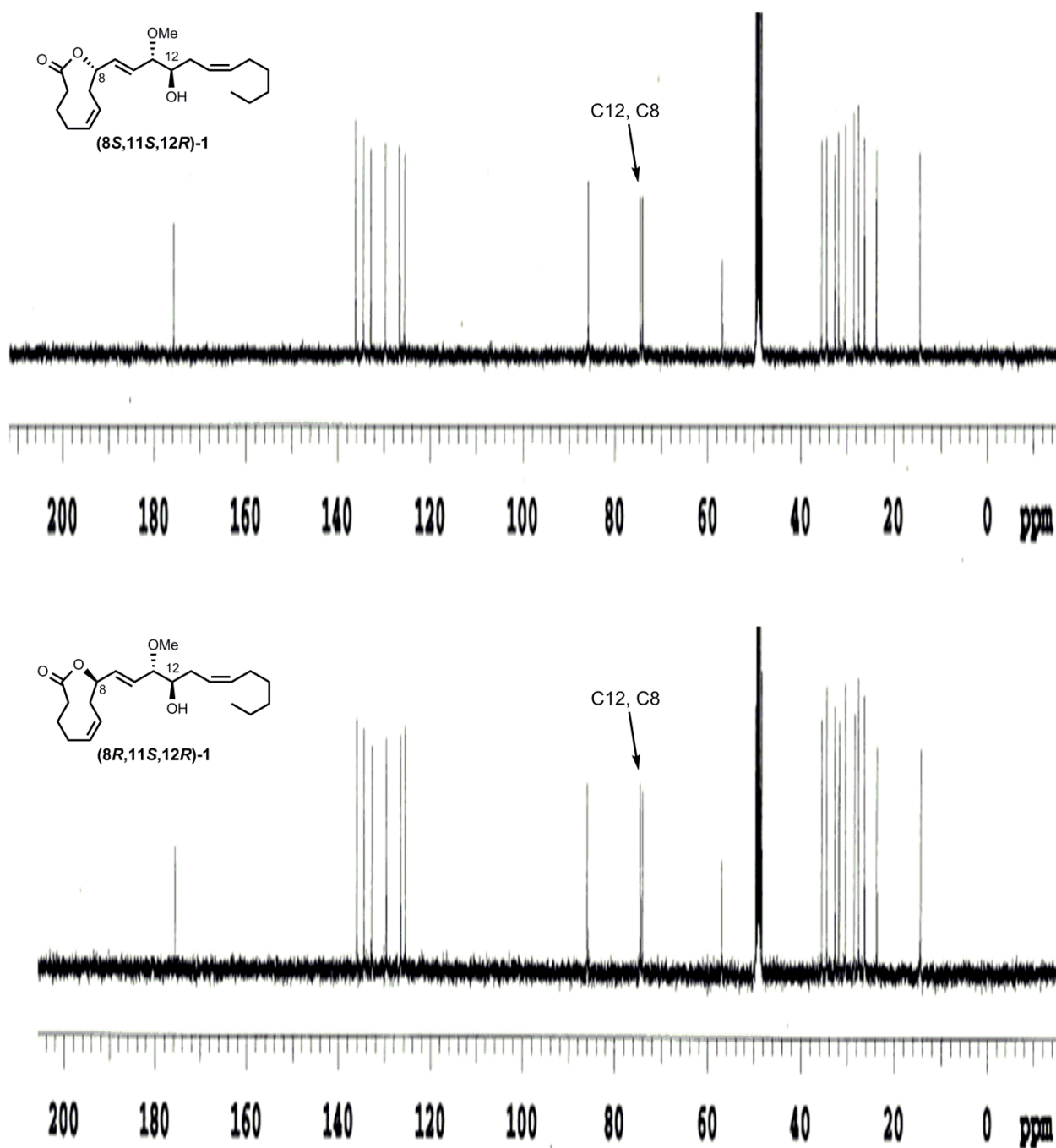


Figure 8. (8*S*,11*S*,12*S*)-**1** と (8*R*,11*S*,12*S*)-**1** の  $^{13}\text{C}$  NMR の比較



続いて、C11,12 位がアンチである(8*S*,11*S*,12*R*)-**1** と(8*R*,11*S*,12*R*)-**1** とを比較したところ、こちらも両者の<sup>13</sup>C NMR は非常によく似ているが、シン体のものと比べると若干差異が見られた (Figure 9)。先ほどのシン体のものと比べると C12、8 位のピークはほぼ重なって現れていることが分かる。

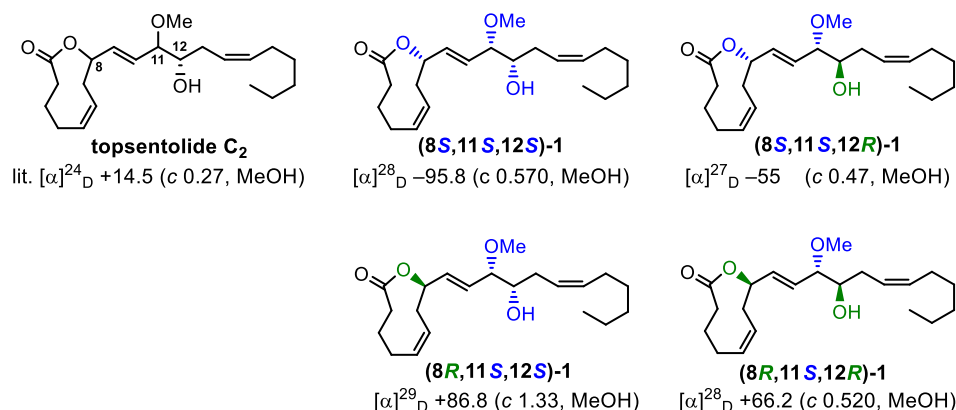


**Figure 9.** (8*S*,11*S*,12*R*)-**1** と(8*R*,11*S*,12*R*)-**1** の <sup>13</sup>C NMR の比較

#### 4.8 4つのジアステレオマーのNMR比較のまとめ

以上述べてきたNMRの比較をまとめると以下ようになる (Figure 10)。<sup>1</sup>H NMRにおいて4つのジアステレオマーはよく似たスペクトルデータであったが、11、12位のプロトンにおいては差異が見られた。両プロトンは天然物では3.47-3.55 ppm領域に2H分のマルチプレットとして現れる。11,12-シン体は天然物と一致したピークを与えるが、一方11,12-アンチ体は1H分がそれぞれ独立したピークとして現れる。<sup>13</sup>C NMRにおいても4つのジアステレオマーは非常によく似たスペクトルデータであったが、C12、8位のピークにおいて若干の差異が見られた。この2つのピークのケミカルシフト値の差をとってみると、天然物は0.9であり、これは11,12-シン体は一致したが、11,12-アンチ体は0.5でありこちらにおいても差異が見られた。

以上の結果を踏まえると、天然物の12-*S*配置およびC11,12位がシンであるという実験事実に基づいて、(8*S*,11*S*,12*S*)-**1**か(8*R*,11*S*,12*S*)-**1**のいずれかがtopsentolide C<sub>2</sub>の真の構造であると予想できる。そこで最終的に決定する要因として比旋光度を測定したところ、期待に反していずれのジアステレオマーも天然物とはその絶対値が一致しなかった。理論上可能なジアステレオマーのいずれも天然物と一致した旋光度の絶対値を示さなかったことから、天然物の比旋光度の値の信頼性はさほど高くないと判断した。しかしながら、C8位のラクトン環の立体化学が比旋光度に影響を大きく及ぼすこと、すなわち*S*であると比旋光度の符号はマイナスを示すのに対し、*R*であるとプラスを示すことがわかった。比旋光度の符号を基に考えると、天然物の立体化学も*R*であることは予想できるが(8*S*,11*S*,12*S*)-**1**と(8*R*,11*S*,12*S*)-**1**についてさらに詳細なデータの比較を行うことにした。



	topsentolide C <sub>2</sub> <sup>1)</sup>	(8 <i>S</i> ,11 <i>S</i> ,12 <i>S</i> )- <b>1</b> (11,12- <i>syn</i> )	(8 <i>R</i> ,11 <i>S</i> ,12 <i>S</i> )- <b>1</b> (11,12- <i>syn</i> )	(8 <i>S</i> ,11 <i>S</i> ,12 <i>R</i> )- <b>1</b> (11,12- <i>anti</i> )	(8 <i>R</i> ,11 <i>S</i> ,12 <i>R</i> )- <b>1</b> (11,12- <i>anti</i> )
$\delta_{C12} - \delta_{C8}$ (ppm)	0.9	0.8	1	0.5	0.5
11-H (ppm)	3.47-3.55 (2H, m)	3.47-3.55 (2H, m)	3.47-3.55 (2H, m)	3.54 (1H, dd)	3.54 (1H, dd)
12-H (ppm)				3.63 (1H, dt)	3.62 (1H, dt)

Figure 10. 4つのジアステレオマーのNMR比較のまとめ

#### 4.9 Topsentolide C<sub>2</sub> (1)の立体化学の決定

残念ながら、比旋光度を基に絶対立体配置を決定することはできなかったため、(8*S*,11*S*,12*S*)-1 と (8*R*,11*S*,12*S*)-1 についてさらに詳細なNMR解析を行うこととした。<sup>1</sup>H NMRを注意深く精査したところ、2.3-2.5 ppm の領域においてピークの形に違いが見られた (Figure 11)。これを見ると、より天然物に一致しているのは(8*R*,11*S*,12*S*)-1 であることが分かった。なお、ほぼ同一なスペクトルデータを与える 2 つのジアステレオマーの <sup>1</sup>H NMR において、ピークの形に極わずかな差異が見られるという事実は topsentolide A<sub>1</sub> 合成の際にも見られたことである<sup>4)</sup>。以上 <sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR、比旋光度の符号を根拠とすることにより、topsentolide C<sub>2</sub> (1)の絶対立体配置は(8*R*,11*S*,12*S*)であると決定した。

Comparison of the <sup>1</sup>H NMR of topsentolide C<sub>2</sub> (1), (8*R*,11*S*,12*S*)-1 and (8*S*,11*S*,12*S*)-1 (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)

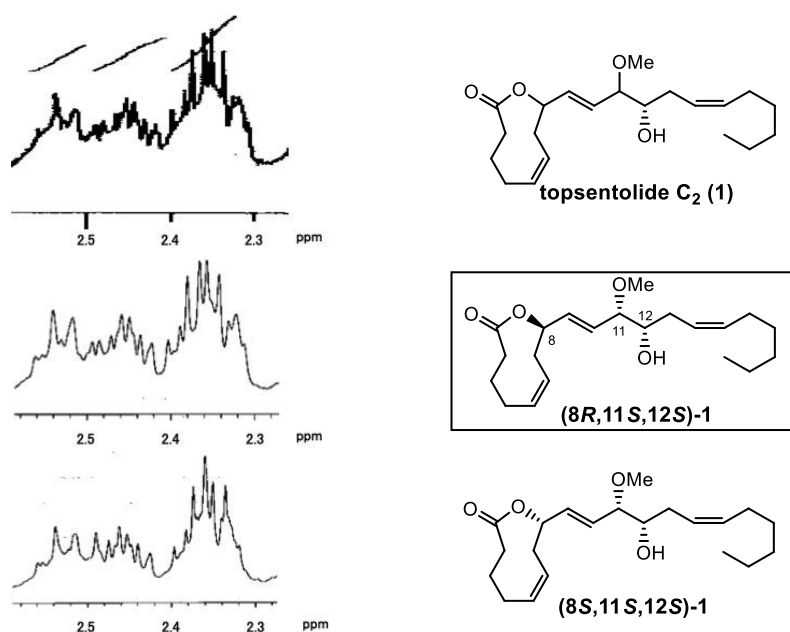
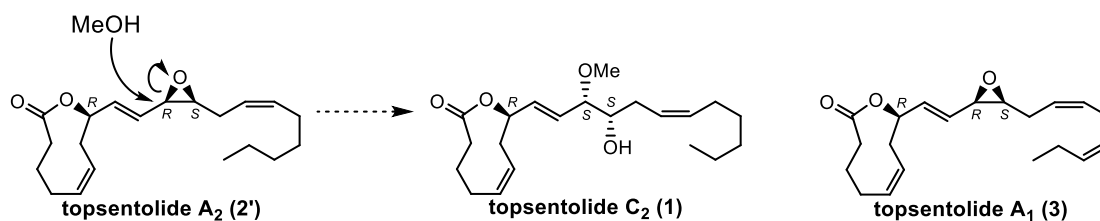


Figure 11. Topsentolide C<sub>2</sub> (1)の立体化学の決定

## 5 Topsentolide A<sub>2</sub> (2)への変換

### 5.1 Topsentolide A<sub>2</sub> (2)の予想立体配置

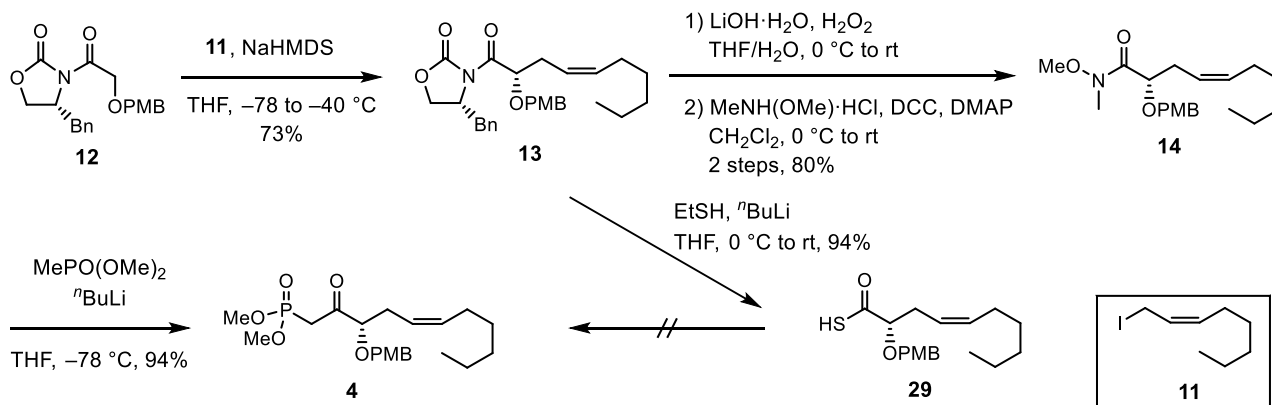
Topsentolide C<sub>2</sub> と同時に単離構造決定された化合物として C11-12 位に不安定なエポキシド構造を有する topsentolide A<sub>2</sub> がある。その立体化学は不明であったが、筆者は以下の根拠に基づきその立体化学が Scheme 8 の **2'**で示されるものと推定した。①単離者である Jung らが topsentolide C<sub>2</sub> は A<sub>2</sub> のエポキシド環が抽出に用いたメタノールによって開環した artifact であると予想していること、②エポキシドの求核的開環反応は、一般に立体反転を伴う S<sub>N</sub>2 機構で進行すること、③同じ海綿から得られた類縁体である topsentolide A<sub>1</sub> の絶対立体配置が(8*R*,11*R*,12*S*)であること、の3点である。以上の推定に基づき、**2'**の合成に着手することとした。なお、前章で述べた topsentolide C<sub>2</sub> の合成法では光延法によるラクトン化の収率が中程度であるという問題点があるため、予め C8 位の立体化学を整えた基質での合成を進めることとした。すなわち、アルデヒドフラグメントの合成に際して、非天然型の D-リンゴ酸を出発物質として用いることにした。



Scheme 8. Topsentolide A<sub>2</sub> の予想立体化学

## 5.2 ホスホネート **4** の改良合成

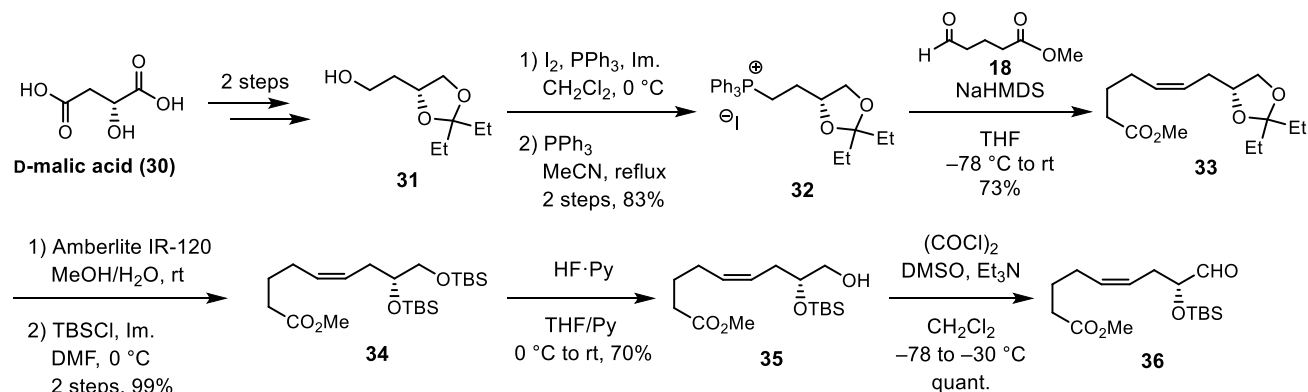
ここで用いるホスホネートは 4.1 で合成したものと同一であるが、Evans 不斉アルキル化の際に $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ まで昇温することで収率およびジアステレオ選択性が向上し、ジアステレオマーの生成量は NMR の検出限界以下であった (Scheme 9)。また、工程数削減のために Evans アルキル化体 **13** をチオエステル **29** に変換した後にホスホネートセグメントへと変換するべくホスホネートアニオンによる求核アシル置換を試みたが、残念ながら反応は進行しなかった。



Scheme 9. ホスホネート **4** の改良合成

## 5.3 アルデヒド **36** の合成

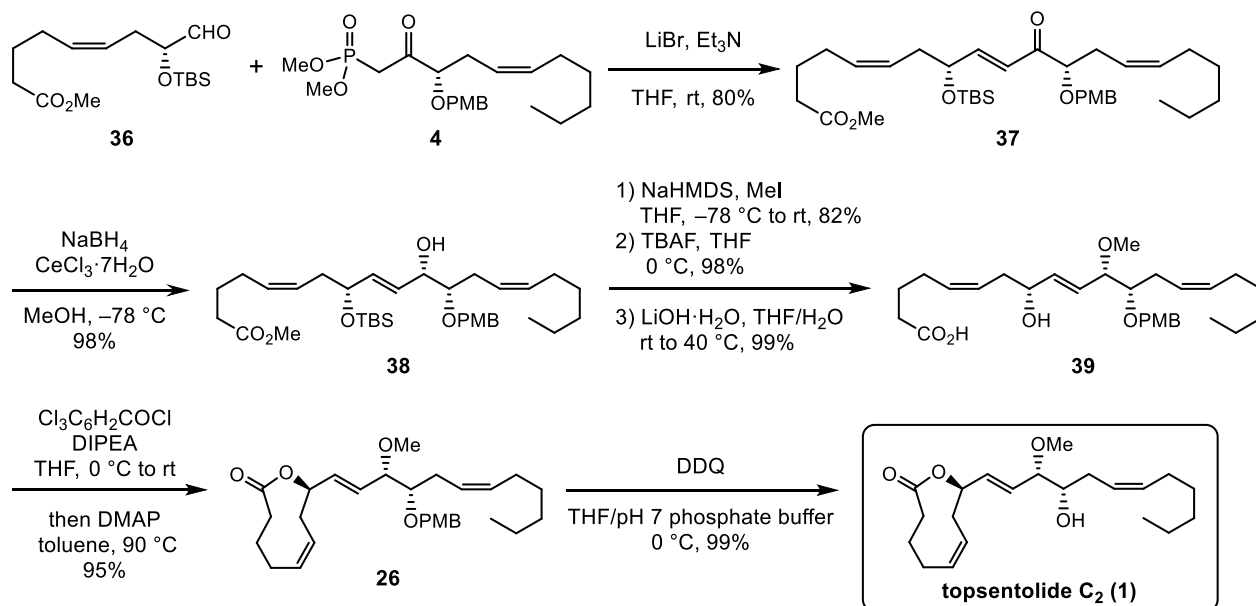
今度は D-リンゴ酸を出発物質として Wittig 試薬 **32** へと誘導した。これを **18** との Wittig 反応に付き、Z-オレフィン **33** を得た。続いてアセタール基をイオン交換樹脂を用いて除去し、生じたジオールを TBS 基で保護した。第 1 級 TBS 基のみを選択的に脱保護し、Swern 酸化して 4.2 で合成したアルデヒド **5** のエナンチオマー **36** を得た。



Scheme 10. アルデヒド **36** の合成

#### 5.4 Topsentolide C<sub>2</sub> (1)の改良合成

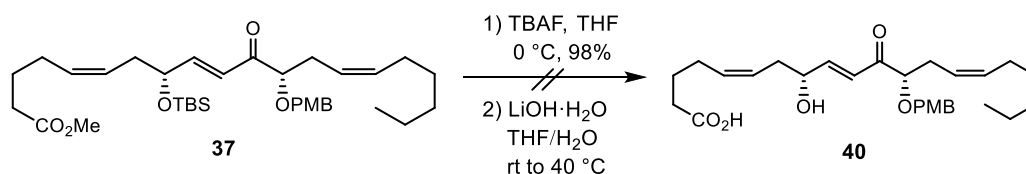
2つのセグメントの調製が完了したためまずは topsentolide C<sub>2</sub> (1)の改良全合成を行なった (Scheme 11)。得られたホスホネート **4** とアルデヒド **36** を Horner-Wadsworth-Emmons 反応により *E* 選択的に連結して **37** を得た後に、Luche 還元で付しアルコール **38** を得た。続いて第2級水酸基のメチル化、TBS 基の除去、メチルエステルの加水分解を行うことでセコ酸 **39** を調製した。得られたセコ酸を山口法でラクトン化することにより高収率でラクトン体 **26** を合成し、最後に DDQ により PMB 基を脱保護することで topsentolide C<sub>2</sub> (1)を合成した。得られた topsentolide C<sub>2</sub> (1)の <sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR、比旋光度は光延法で合成したサンプルのデータとよい一致を示し、topsentolide C<sub>2</sub> 全合成の収率を改善することができた。



Scheme 11. Topsentolide C<sub>2</sub> (1)の改良合成

#### 5.5 エノン **37** のセコ酸への変換

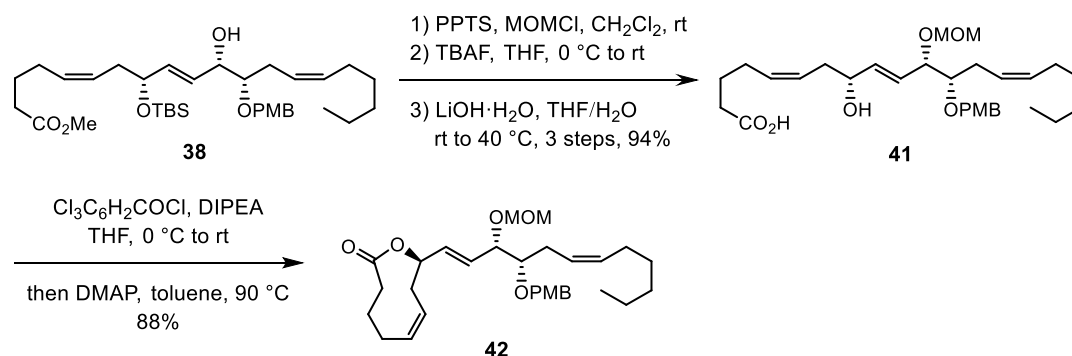
続いて topsentolide A<sub>2</sub> の合成に着手した (Scheme 12)。工程数削減のために 5.4 の合成中間体であるエノン **37** をラクトン化し、ジアステレオ選択的還元を行った後にエポキシドへと変換しようと考えた。まず、エノン **37** の TBS 基を除去し、続いてメチルエステルの加水分解を試みたが、LiOH·H<sub>2</sub>O などの塩基を用いたところ原料の分解が見られた。そこで酸を用いた条件を試みたが、こちらも望む **40** を得ることは出来なかった。この原因として、エノンに対するマイケル付加反応などの副反応が起きていると考え、先にエノンを還元して生じた水酸基を保護することにした。



Scheme 12. エノン **37** からのラクトン化の試み

## 5.6 MOM 保護体 **41** のラクトン化

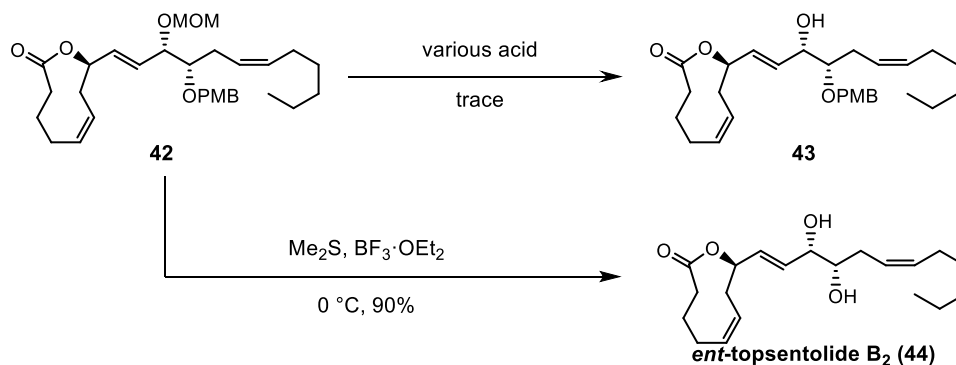
まずアルコール **38** の水酸基を MOM 基で保護した。続いて TBS 基を除去し、メチルエステルを加水分解することでセコ酸 **41** を合成し、山口法でラクトン化することでラクトン **42** を得た (Scheme 13)。



Scheme 13. MOM 保護体 **41** のラクトン化

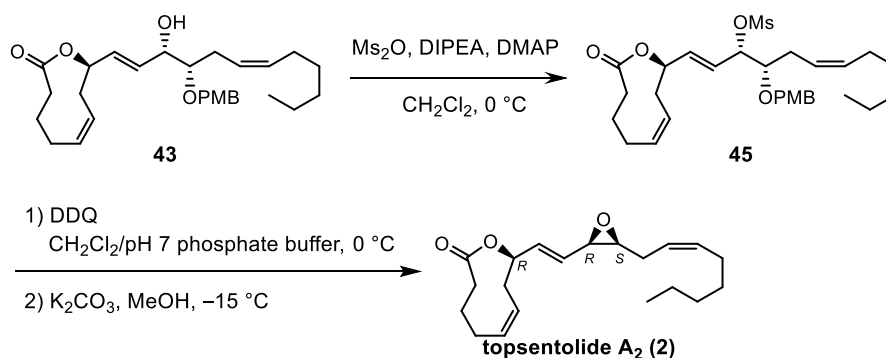
## 5.7 ラクトン **42** の MOM 基の除去

続いてラクトン体 **42** の MOM 基の除去を試みた (Scheme 14)。しかしながら予想に反して MOM 基の除去は困難を極めた。PPTS、TsOH、CSA、2 M HCl など種々ブレンステッド酸を試したが **43** は痕跡量しか得られなかった。そこで、PMB 基存在下でも MOM 基を選択的に除去できる条件として Me<sub>2</sub>S、BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> の組み合わせ<sup>10)</sup>を試したところ、期待に反して MOM 基とともに PMB 基も外れたジオール **44** が生じてしまった。生じたジオール **44** は topsentolide B<sub>2</sub> のエナンチオマーに相当するが、単離されたものおよび過去に合成されたものとは NMR が一致しなかった<sup>2, 5)</sup>。このことから topsentolide B<sub>2</sub> の真の構造に関しては疑念が残ることになったがこれ以上の追及は保留として、本来の目的である topsentolide A<sub>2</sub> の合成を目指すこととした。



Scheme 14. ラクトン **42** の MOM 基の除去

ひとまず痕跡量得られた **43** をメシラートへと変換し、DDQ により PMB 基を除去した (Scheme 15)。ここで副生成物として *p*-methoxybenzaldehyde が生じるため、亜硫酸水素ナトリウム水溶液で処理した後に分液操作で除こうと試みたが、完全には除去することはできなかった。アリルメシラートである **45** は不安定であることが予想できたため、これらは最終工程で分離することにした。PMB 基を除去したアリルメシラートを、 $K_2CO_3$  存在下メタノールで処理したところ、速やかにエポキシドへの環化反応が起こり、topsentalide A<sub>2</sub> (**2**) の生成を確認した。しかしながら **2** はカラムクロマトグラフィーでは *p*-methoxybenzaldehyde との分離が不可能であったため、ここでは  $^1H$  NMR にて生成を確認するに留まった。

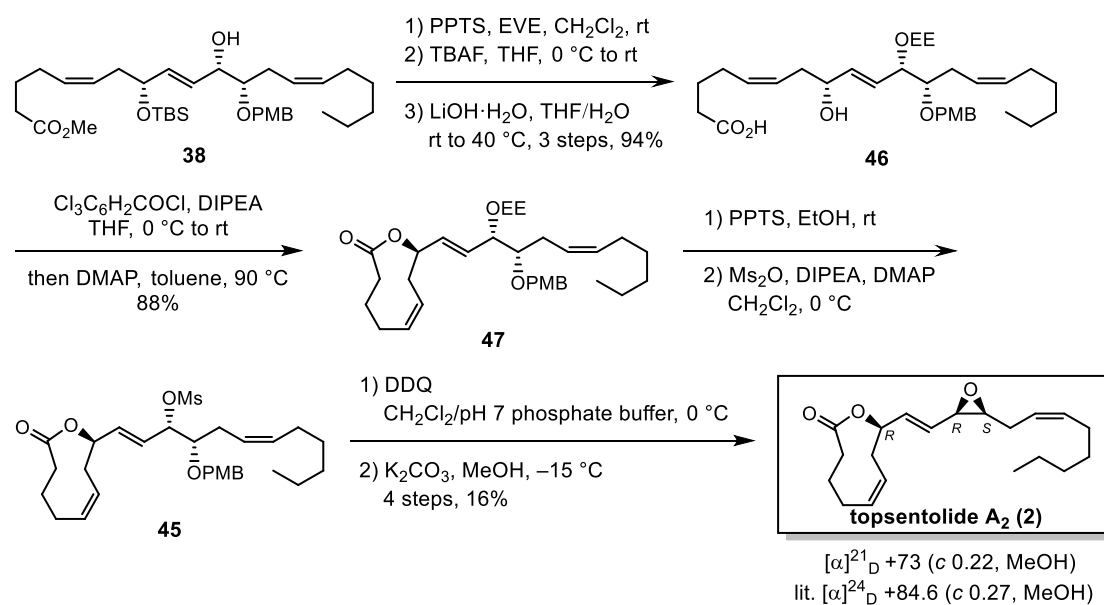


Scheme 15. Topsentalide A<sub>2</sub> (**2**) の生成

## 5.8 保護基の変更による topsentalide A<sub>2</sub> (**2**) の全合成

5.7 で述べたように、MOM 基の除去には問題があったため保護基を変更することにした。そこでエーテル系保護基の中でも MOM 基よりも容易に酸で除去可能な EE 基を採用することにした。アルコール **38** を EE 基で保護し、TBS 基の除去、メチルエステルの加水分解を行いセコ酸 **46** を合成し、山口ラクトン化を行うことでラクトン **47** を得た。続く EE 基の除去は PPTS を用いることにより容易に行うことができた。生じた水酸基をメシル基へと変換し、PMB 基を除去した。続く最終工程では *p*-methoxybenzaldehyde との分離が不可能であることがわかっているため、ここでカラムクロマトグラフィーにて分離精製することにした。しかしながらアリルメシラートは非常に不安定であり、中性シリカゲルを用いてもシリカゲルに通しているうちに徐々に壊れてしまうことが判明したため、*p*-methoxybenzaldehyde との分離のみを目的として迅速に精製し、次の工程に付すことにした。精製したメシラートに塩基処理を行うことで望みのエポキシドへの環化反応が進行し、純粋な topsentalide A<sub>2</sub> の合成を達成した。最終 4 工程での収率が非常に低い結果となってしまったが、これは主にアリルメシラートの分解に起因する。得られた化合物の  $^1H$  NMR、 $^{13}C$  NMR、比旋光度は天然物とよい一致を示したことより、topsentalide A<sub>2</sub> (**2**) の絶対立体配置は (8*R*, 11*R*, 12*S*) であると決定した (Scheme 16)。



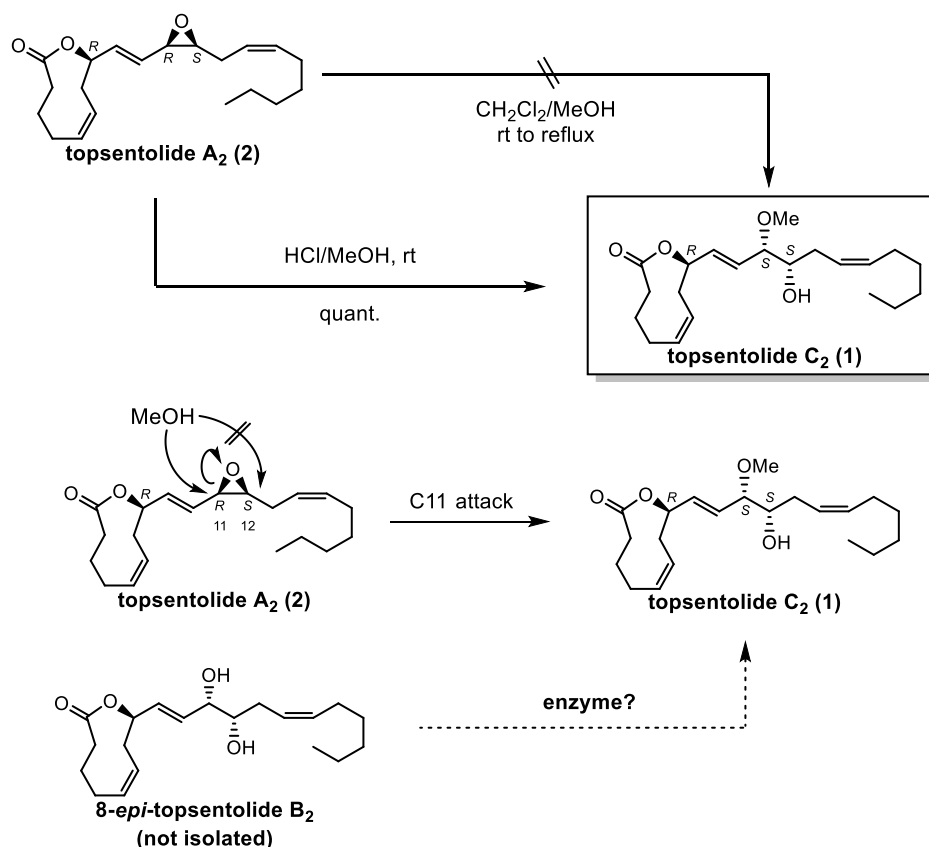


**Scheme 16.** 保護基の変更による topsentolide A<sub>2</sub> (**2**)の全合成

## 6 Topsentolide A<sub>2</sub> (2)から C<sub>2</sub> (1)への変換

Topsentolide A<sub>2</sub> (2)の合成が完了したため、続いて Jung らの仮説の検証を行った。すなわち、topsentolide C<sub>2</sub> は抽出過程において A<sub>2</sub> がメタノールによって開環した artifact であるという仮説を検証すべく、実際に A<sub>2</sub> に諸処理を行った (Scheme 17)。まず、単離、抽出条件である CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、MeOH 溶媒で室温下撈拌したがこの条件では A<sub>2</sub> は安定で変化は見られなかった。そこで加熱還流条件に付したところ、TLC 上で徐々に原料は消失することは確認できたが C<sub>2</sub> の生成は見られず、一晚撈拌を続けたところ解析不能な混合物となってしまった。次に室温で塩化水素のメタノール溶液を作用させたところ、数時間で TLC 上において原料が消失し C<sub>2</sub> と思われるスポットが生じた。得られた化合物を <sup>1</sup>H、<sup>13</sup>C NMR 解析したところ、ほぼ純粋な topsentolide C<sub>2</sub> であることが分かった。すなわち、エポキシドへのメタノールの求核攻撃が、より反応性の高いアリル部位(C11 位)のみで起こり、topsentolide C<sub>2</sub> が単一物として得られたことがわかった。C11 位のジアステレオマーが得られず、単一の生成物のみが得られたことから、メタノールの求核攻撃は立体反転を伴う S<sub>N</sub>2 型で進行したことが分かる。アリルエポキシドの場合は生成するカルボカチオンが安定化されるため S<sub>N</sub>1 型で反応したものの生成する可能性も視野に入れていたが、完全な立体反転で反応が進行したという事実は興味深い。ここで用いた酸は希釈してはいるものの強酸である塩酸だが、生体内で生成する酸性物質はカルボン酸程度の酸性度であると考え、触媒量の酢酸存在下メタノールとの反応を試みた。しかし、酢酸の場合反応は非常に遅く、TLC 上で徐々に topsentolide C<sub>2</sub> の生成は見られるものの、室温では一晚撈拌しても反応は完結しなかった。

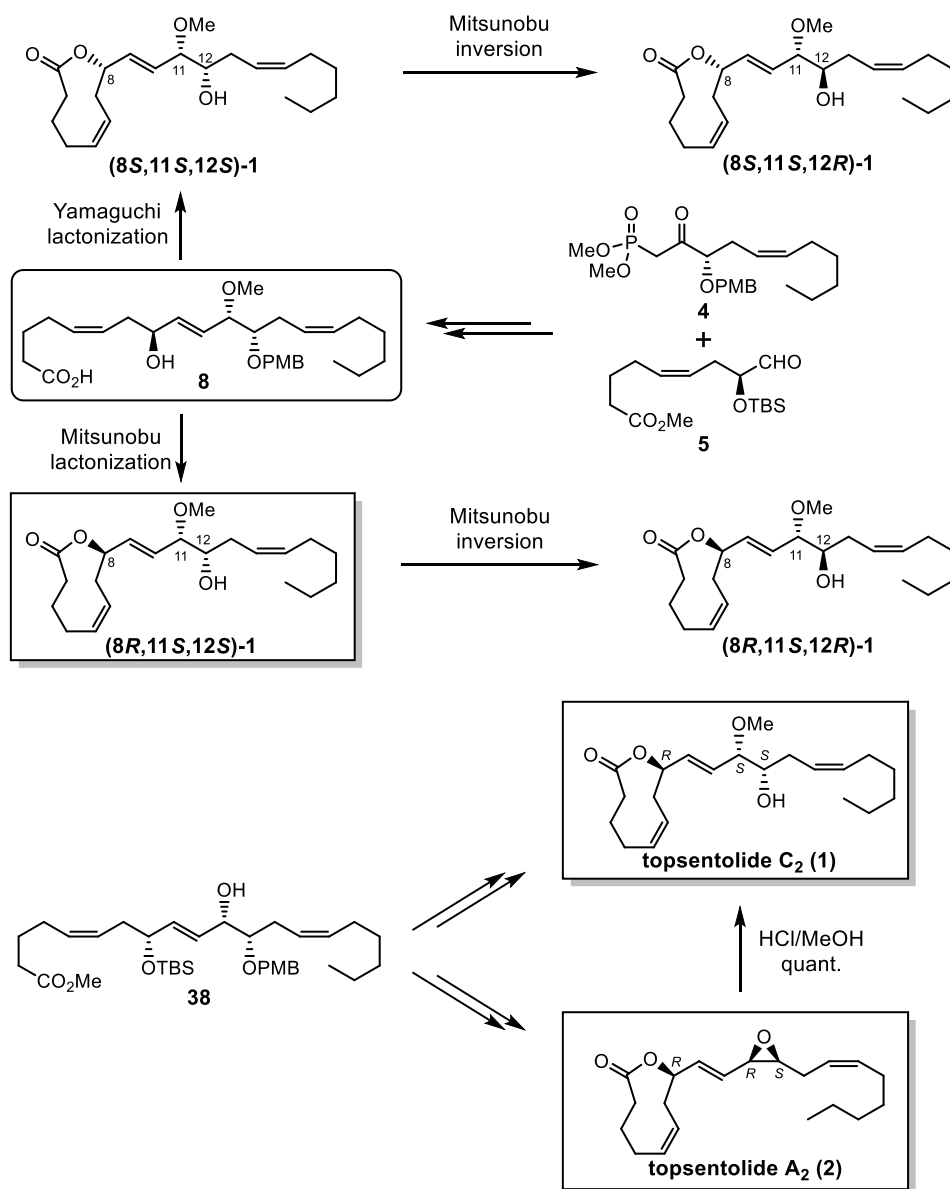
ここで、topsentolide C<sub>2</sub> の生成について考察を深める。生体内においてメタノールは毒性物質であるため、生合成された topsentolide A<sub>2</sub> に生体内でメタノールが攻撃したとは考えにくい。8-*epi*-topsentolide B<sub>2</sub> が生体内で生成するのであれば、8-*epi*-topsentolide B<sub>2</sub> の C11 位の水酸基のみが酵素的にメチル化されたという可能性もあるが、8-*epi*-topsentolide B<sub>2</sub> は単離されていないためあくまでも仮説に過ぎない。Topsentolide A<sub>2</sub> と C<sub>2</sub> の両方が単離されていることから、A<sub>2</sub> の一部が単離抽出過程においてカルボン酸程度の酸性物質とメタノールにより徐々に開環することで C<sub>2</sub> が生成したという可能性は十分に考えられる。しかしながら、単離抽出条件が酸性であったかどうかは今となっては知る由は無いため、あくまでも推測の域を出ないが、今回の合成研究を通して Jung らの仮説を支持する結果は得られたと考えている。



**Scheme 17.** Topsentolide A<sub>2</sub> (2)から C<sub>2</sub> (1)への変換

## 7 総括

筆者は絶対立体配置が未決定である2つのオキシリピン **topsentolide C<sub>2</sub> (1)**と **A<sub>2</sub> (2)**の立体化学の決定を視野に入れた合成研究を行った。単一の立体化学を有する共通中間体 **8** より2つのラクトン法を使い分けることでC8位の立体化学を制御し、C12位水酸基を光延反転することにより4種のジアステレオマーを合成した。この4種のジアステレオマーの詳細な<sup>1</sup>H、<sup>13</sup>C NMRデータおよび比旋光度の比較を行うことで **topsentolide C<sub>2</sub>**の絶対立体配置が(8*R*,11*S*,12*S*)であると決定した。さらに、出発物質としてD-リンゴ酸を用いることで山口ラクトン化により収率よくラクトン環を構築し、**topsentolide C<sub>2</sub>**合成の収率を改善した。また、中間体 **38** より **topsentolide A<sub>2</sub>**の初の合成を達成しその絶対立体配置が(8*R*,11*R*,12*S*)であると決定した。さらに、**topsentolide C<sub>2</sub>**は **A<sub>2</sub>**が非酵素的にメタノールで開環した artifact であるという Jung らの仮説の検証を行い、**A<sub>2</sub>**を酸とメタノールで処理することにより **C<sub>2</sub>**が生成することを実証した。以上第一章では、高価な試薬や高度な実験技術を必要とすることなく類似構造(エンートリオール構造)を有するオキシリピン類の全立体異性体の合成に適用可能な統一的合成法(stereodivergent 合成法)を確立した。



Scheme 18. 総括

## 参考文献

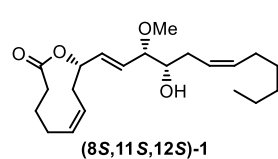
- 1) (a) ヴォート生化学（下）第4版. (b) Yu, Z.; Schneider, C.; Boeglin, W. E.; Brash, A. R. *Lipids*, **2007**, *42*, 491. (c) Nagai, T.; Shimizu, Y.; Shirahata, T.; Sunazuka, T.; Kiyohara, H.; Ōmura, S.; Yamada, H. *International Immunopharmacology*, **2010**, *10*, 655.
- 2) Luo, X.; Li, F.; Hong, J.; Lee, C.-O.; Sim, C. J.; Im, K. S.; Jung, J. H. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 567.
- 3) For recent reviews on oxylipins, see: (a) Andreou, A.; Brodhun, F.; Feussner, I. *Prog. Lipid Res.* **2009**, *48*, 148. (b) Böttcher, C.; Pollmann, S. *FEBS J.* **2009**, *276*, 4693. (c) Brodhun, F.; Feussner, I. *FEBS J.* **2011**, *278*, 1047.
- 4) Kobayashi, M.; Ishigami, K.; Watanabe, H. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2762.
- 5) (a) Fernandes, R. A.; Kattanguru, P. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1788. (b) Fernandes, R. A.; Kattanguru, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1930.
- 6) Sreedhar, E.; Venkanna, A.; Chandramouli, N.; Babu, K. S.; Rao, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1078.
- 7) Wetzol, I.; Krauss, J.; Bracher, F. *Lett. Org. Chem.* **2012**, *9*, 169.
- 8) (a) Miura, A.; Kuwahara, S. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3364. (b) Kurashina, Y.; Miura, A.; Enomoto, M.; Kuwahara, S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1649. (c) Kurashina, Y.; Kuwahara, S. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2012**, *76*, 605. (d) 三浦絢子 平成21年度東北大学農学研究科博士学位論文 (e) Crimmins, M. T.; Emmitte, K. A.; Katz, J. D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2165.
- 9) (a) Williams, D. R.; Plummer, S. V.; Patnaik, S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5083. (b) Sneddon, H. F.; Gaunt, M. J.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1147.
- 10) Mikkilineni, A. B.; Kumar, P.; Abushanab, E. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 6005.
- 11) Ruiz, P.; Murga, J.; Carda, M.; Marco, J. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 713.
- 12) Askin, D.; Reamer, R. A.; Joe, D.; Volante, R. P.; Shinkai, I. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6121.
- 13) Singh, J.; Kaur, J.; Nayyar, S.; Bhandari, M.; Kad, G. L. *J. Indian Chem., Sect B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **2001**, *40B*, 386.
- 14) Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Essenfeld, A. P.; Masamune, S.; Roush, W. R.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183.
- 15) Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989.
- 16) Cossy, J.; Pradaux, F.; BouzBouz, S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2233.

## 実験の部

### General

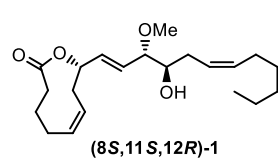
IR spectra were recorded by a Jasco FT/IR-4100 spectrometer using an ATR (ZnSe) attachment.  $^1\text{H}$  NMR spectra were recorded with TMS as an internal standard in  $\text{CDCl}_3$  and  $\text{CD}_3\text{OD}$  by a Varian MR-400 spectrometer (400 MHz) unless otherwise stated.  $^{13}\text{C}$  NMR were recorded in  $\text{CDCl}_3$  and  $\text{CD}_3\text{OD}$  by the same spectrometer (100 MHz) and chemical shifts were reported with reference to the solvent peak ( $\text{CDCl}_3$ , 77.16 ppm), ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 49.0 ppm) unless otherwise stated. Optical rotation values were measured with a Horiba Septa-300 polarimeter, and the mass spectra were obtained with Jeol JMS-700 spectrometer operated in the EI or FAB mode. Merck silica gel 60 (7–230 mesh) was used for column chromatography. Solvents for reactions were distilled prior to use: THF from Na and benzophenone;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MeCN, DMF, and HMPA from  $\text{CaH}_2$ ; MeOH from  $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ ; toluene from  $\text{LiAlH}_4$ ; EtOH from Na and diethyl phthalate. All air- or moisture-sensitive reactions were conducted under a nitrogen atmosphere.

(6*Z*,9*S*)-4,5,8,9-Tetrahydro-9-[(1*E*,3*S*,4*S*,6*Z*)-4-hydroxy-3-methoxy-1,6dodecadienyl]-2(3*H*)-oxoninone  
(8*S*,11*S*,12*S*-1).



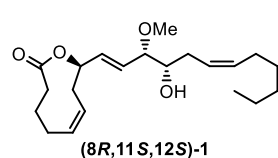
$[\alpha]_D^{28} -95.8$  (*c* 0.570, MeOH);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0.90 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz), 1.25–1.40 (6H, m), 1.70–1.82 (1H, m), 2.00–2.24 (7H, m), 2.30–2.58 (4H, m), 3.29 (3H, s), 3.47–3.55 (2H, m), 5.25–5.31 (1H, m), 5.42–5.53 (4H, m), 5.69 (1H, ddd,  $J = 15.6, 7.7, 1.2$  Hz), 5.87 (1H, dd,  $J = 15.6, 5.7$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  14.4, 23.6, 26.3, 27.6, 28.4, 30.4, 31.8, 32.7, 34.4, 35.6, 57.0, 74.0, 74.8, 85.7, 125.6, 126.6, 130.3, 132.7, 134.0, 136.2, 175.6; HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Na}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) 373.2355, found 373.2351.

(6*Z*,9*S*)-4,5,8,9-Tetrahydro-9-[(1*E*,3*S*,4*R*,6*Z*)-4-hydroxy-3-methoxy-1,6dodecadienyl]-2(3*H*)-oxoninone  
(8*S*,11*S*,12*R*-1).



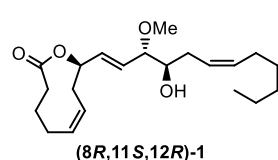
$[\alpha]_D^{27} -55$  (*c* 0.47, MeOH);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0.90 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz), 1.25–1.40 (6H, m), 1.70–1.82 (1H, m), 2.01–2.24 (7H, m), 2.25–2.41 (2H, m), 2.42–2.58 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.54 (1H, dd,  $J = 7.6, 4.3$  Hz), 3.63 (1H, dt,  $J = 7.6, 4.8$  Hz), 5.26–5.32 (1H, m), 5.40–5.53 (4H, m), 5.74 (1H, dd,  $J = 15.7, 7.6$  Hz), 5.85 (1H, dd,  $J = 15.7, 5.4$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  14.4, 23.6, 26.3, 27.6, 28.5, 30.5, 31.8, 32.7, 34.4, 35.6, 56.9, 74.0, 74.5, 85.8, 125.6, 126.6, 129.7, 132.8, 134.4, 136.2, 175.7; HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Na}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) 373.2355, found 373.2359.

(6*Z*,9*R*)-4,5,8,9-Tetrahydro-9-[(1*E*,3*S*,4*S*,6*Z*)-4-hydroxy-3-methoxy-1,6dodecadienyl]-2(3*H*)-oxoninone  
(8*R*,11*S*,12*S*-1) = **1**.



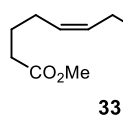
$[\alpha]_D^{29} +86.8$  (*c* 1.33, MeOH);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0.90 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz), 1.25–1.40 (6H, m), 1.70–1.82 (1H, m), 2.00–2.24 (7H, m), 2.30–2.58 (4H, m), 3.29 (3H, s), 3.47–3.55 (2H, m), 5.24–5.30 (1H, m), 5.42–5.53 (4H, m), 5.70 (1H, ddd,  $J = 15.8, 7.4, 1.0$  Hz), 5.87 (1H, dd,  $J = 15.8, 5.5$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  14.4, 23.6, 26.3, 27.6, 28.4, 30.4, 31.8, 32.7, 34.4, 35.5, 57.0, 73.9, 74.9, 85.7, 125.6, 126.6, 130.1, 132.7, 134.0, 136.2, 175.7; HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Na}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) 373.2355, found 373.2354.

(6*Z*,9*R*)-4,5,8,9-Tetrahydro-9-[(1*E*,3*S*,4*R*,6*Z*)-4-hydroxy-3-methoxy-1,6dodecadienyl]-2(3*H*)-oxoninone  
(8*R*,11*S*,12*R*-1).



$[\alpha]_D^{28} +66.2$  (*c* 0.520, MeOH);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0.90 (3H, t,  $J = 6.8$  Hz), 1.25–1.40 (6H, m), 1.70–1.82 (1H, m), 2.01–2.24 (7H, m), 2.25–2.41 (2H, m), 2.42–2.58 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.54 (1H, dd,  $J = 7.6, 4.5$  Hz), 3.62 (1H, dt,  $J = 7.6, 4.8$  Hz), 5.25–5.31 (1H, m), 5.40–5.53 (4H, m), 5.73 (1H, dd,  $J = 15.8, 7.7$  Hz), 5.85 (1H, dd,  $J = 15.8, 5.6$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  14.4, 23.6, 26.3, 27.6, 28.5, 30.4, 31.8, 32.7, 34.4, 35.6, 56.9, 74.0, 74.5, 85.9, 125.6, 126.6, 129.7, 132.8, 134.4, 136.2, 175.7; HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Na}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) 373.2355, found 373.2353.

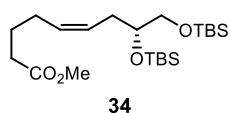
*Methyl (Z)-7-[(R)-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-5-heptenoate (33).*



To a stirred solution of **31** (5.78 g, 33.2 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL) was successively added imidazole (6.82 g, 100.0 mmol), Ph<sub>3</sub>P (11.5 g, 43.8 mmol), and I<sub>2</sub> (10.8 g, 42.6 mmol) at 0 °C.

The resulting mixture was gradually warmed to room temperature and stirred overnight. The mixture was quenched with saturated aq. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> and extracted with hexane. The extract was washed with brine, dried with MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo after filtration to give crude iodide (8.40 g), which was taken up in MeCN (100 mL). To the solution was added Ph<sub>3</sub>P (9.34 g, 35.6 mmol) while stirring at room temperature, and the mixture was then heated at 110 °C for 17 h. The mixture was cooled to room temperature and concentrated in vacuo to give a solid, which was suspended in Et<sub>2</sub>O and filtered to give **32** (15.0 g, 83% from **31**). To a stirred suspension of (2.44 g, 4.46 mmol) in THF (10 mL) was added dropwise a solution of NaHMDS (1.0 M in THF, 6.70 mL, 6.70 mmol) at 0 °C, and the resulting solution was stirred at the same temperature for 1 h. To the solution was added dropwise a solution of methyl 5-oxopentanoate (700 mg, 5.35 mmol) in THF (5 mL) at –78 °C. After 3 h, the mixture was gradually warmed to room temperature, stirred overnight, and then quenched with saturated aq. NH<sub>4</sub>Cl. The mixture was concentrated in vacuo and filtered. The filtrate was extracted with hexane–EtOAc (4:1), and the extract was washed with brine, dried (MgSO<sub>4</sub>), and concentrated in vacuo after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 10:1) to give **33** (880 mg, 73%) as a pale yellow oil.  $[\alpha]_D^{27}$  –23.0 (*c* 1.06, CHCl<sub>3</sub>); IR:  $\nu_{\max}$  3015 (w), 1738 (s), 1160 (m), 1077 (m); <sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  0.89 (3H, t, *J* = 7.4 Hz), 0.91 (3H, t, *J* = 7.4 Hz), 1.58–1.75 (6H, m), 2.10 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 2.22–2.29 (1H, m), 2.32 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 2.38–2.47 (1H, m), 3.50 (1H, dd, *J* = 7.6, 6.5 Hz), 3.67 (3H, s), 4.04 (1H, dd, *J* = 7.6, 6.5 Hz), 4.10 (1H, quint, *J* = 6.5 Hz), 5.37–5.53 (2H, m); <sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  8.14, 8.40, 24.8, 26.9, 29.8, 30.0, 31.5, 33.6, 51.7, 69.8, 75.9, 113.0, 125.3, 131.5, 174.2; HRMS (FAB): *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>O<sub>4</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 271.1909, found 271.1910.

*Methyl (5Z,8R)-8,9-bis[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-5-nonenoate (34).*

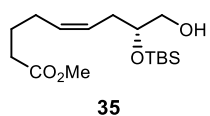


To a stirred solution of **33** (650 mg, 2.40 mmol) in MeOH/H<sub>2</sub>O (20:1, 8.4 mL) was added Amberlite IR-120 Plus (500 mg) at room temperature. After 15 h, the mixture was filtered and the filtrate was concentrated in vacuo. The residue was diluted with Et<sub>2</sub>O, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,

and concentrated in vacuo after filtration to give crude diol (480 mg), which was taken up in DMF (5 mL). To the solution was successively added imidazole (975 mg, 14.3 mmol) and TBSCl (1.09 g, 7.23 mmol) at 0 °C. After 12 h, the mixture was quenched with H<sub>2</sub>O at 0 °C and extracted with EtOAc. The extract was washed with brine, dried (MgSO<sub>4</sub>), and concentrated in vacuo after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 50:1) to give **34** (1.02 g, 99% from **33**) as a pale yellow oil.  $[\alpha]_D^{23}$  +1.73 (*c* 1.42, CHCl<sub>3</sub>); IR:  $\nu_{\max}$  3014 (w), 1742 (s), 1252 (m), 1098 (m), 832 (s); <sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  0.04 (6H, s), 0.05 (6H, s), 0.88 (9H, s), 0.89 (9H, s), 1.69 (2H, quint, *J* = 7.5 Hz), 2.08 (2H, q, *J* = 7.5 Hz), 2.11–2.19 (1H, m), 2.26–2.34 (1H, m), 2.31 (2H, t, *J* = 7.7 Hz), 3.41 (1H, dd, *J* = 10.0, 6.3 Hz), 3.49 (1H, dd, *J* = 10.0, 5.5 Hz), 3.64–3.71 (4H, m), 5.37–5.52 (2H, m); <sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  –5.22, –5.16, –4.5, –4.2, 18.3, 18.5, 25.0, 26.0 (3C), 26.1 (3C), 26.9, 32.3, 33.7, 51.6, 67.1, 73.3, 127.1, 130.3, 174.3; HRMS (FAB): *m/z* calcd for C<sub>22</sub>H<sub>46</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>Na ([M+Na]<sup>+</sup>) 453.2833, found 453.2837.

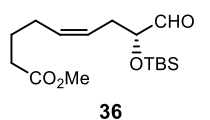


*Methyl (5Z,8R)-8-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-9-hydroxy-5-nonenoate (35).*



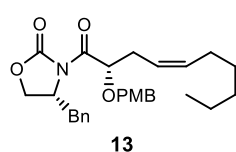
To a solution of **34** (418 mg, 0.970 mmol) in THF (5 mL) was added dropwise a solution of HF·Py (40% HF·Py/Py/THF = 1:2:5, 4.0 mL) at  $-10^{\circ}\text{C}$ . After 24 h, the mixture was quenched with saturated aq.  $\text{NaHCO}_3$  and extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The extract was successively washed with saturated aq.  $\text{CuSO}_4$  and brine, dried ( $\text{MgSO}_4$ ), and concentrated in vacuo after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/ $\text{EtOAc}$  = 50:1–4:1) to give **35** (215 mg, 70%) as a yellow oil.  $[\alpha]^{24}_{\text{D}} -17.5$  ( $c$  1.06,  $\text{CHCl}_3$ ); IR:  $\nu_{\text{max}}$  3477 (m), 1739 (s), 834 (s), 775 (s).  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  0.09 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.69 (2H, quint,  $J = 7.4$  Hz), 1.90 (1H, t,  $J = 6.3$  Hz), 2.08 (2H, q,  $J = 7.4$  Hz), 2.19–2.29 (2H, m), 2.32 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 3.40–3.47 (1H, m), 3.51–3.58 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.72–3.79 (1H, m), 5.36–5.49 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  -4.5, -4.3, 18.2, 24.9, 26.0 (3C), 26.8, 32.1, 33.6, 51.7, 66.0, 72.8, 126.0, 131.1, 174.2; HRMS (FAB):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{Si}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 317.2148, found 317.2152.

*Methyl (5Z,8R)-8-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-9-oxo-5-nonenoate (36).*



To a stirred solution of  $(\text{COCl})_2$  (0.130 mL, 1.58 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.6 mL) was added dropwise a solution of DMSO (0.220 mL, 3.15 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL) at  $-78^{\circ}\text{C}$ . After 5 min, a solution of **35** (400 mg, 1.26 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.5 mL) was added and the resulting mixture was stirred at  $-78^{\circ}\text{C}$  for 30 min. To the mixture was added dropwise  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.880 mL, 6.30 mmol) and the mixture was gradually warmed to  $-30^{\circ}\text{C}$ . The mixture was quenched with saturated aq.  $\text{NaHCO}_3$ , gradually warmed to room temperature, and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The extract was washed with brine, dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), and concentrated in vacuo after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/ $\text{EtOAc}$  = 10:1) to give **36** (400 mg, quant) as a pale yellow oil.  $[\alpha]^{22}_{\text{D}} +13.4$  ( $c$  1.04,  $\text{CHCl}_3$ ); IR:  $\nu_{\text{max}}$  3020 (w), 1738 (s), 1252 (m), 836 (m), 777 (m);  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  0.07 (3H, s), 0.09 (3H, s), 0.92 (9H, s), 1.69 (2H, quint,  $J = 7.5$  Hz), 2.03–2.13 (2H, m), 2.31 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.39 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 3.67 (3H, s), 4.00 (1H, dt,  $J = 1.3, 6.4$  Hz), 5.40–5.53 (2H, m), 9.60 (1H, d,  $J = 1.3$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  -4.7, -4.6, 18.3, 24.8, 25.9 (3C), 26.8, 31.0, 33.6, 51.7, 77.6, 124.6, 131.9, 174.1, 204.0; HRMS (FAB):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{Si}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 315.1992, found 315.1994.

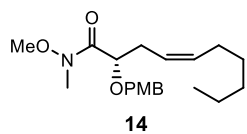
*(R)-3-[(2S,4Z)-2-(p-Methoxybenzyl)oxy]-4-decenoyl]-4-benzyl-2-oxazolidinone (13).*



To a stirred solution of NaHMDS (1.0 M in THF, 7.60 mL, 7.60 mmol) in THF (10 mL) was added dropwise a solution of **12** (1.80 g, 5.06 mmol) in THF (15 mL) at  $-78^{\circ}\text{C}$ . After 30 min, a solution of **11** (2.86 g, 12.0 mmol) in THF (10 mL) was added and the resulting mixture was stirred at  $-78^{\circ}\text{C}$  for 30 min. The mixture was gradually warmed to  $-40^{\circ}\text{C}$  and stirred overnight. The mixture was quenched with saturated aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The extract was washed with brine, dried ( $\text{MgSO}_4$ ), and concentrated in vacuo after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/ $\text{EtOAc}$  = 4:1) to give **13** (1.72 g, 73%) as a colorless oil.  $[\alpha]^{24}_{\text{D}} -71.2$  ( $c$  0.960,  $\text{CHCl}_3$ ); IR:  $\nu_{\text{max}}$  1778 (s), 1708 (m), 1612 (w), 1513 (m), 1248 (s);  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  0.87 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 1.22–1.38 (6H, m), 2.05 (2H, q,  $J = 6.8$  Hz), 2.48–2.65 (2H, m), 2.70 (1H, dd,  $J = 13.3, 9.6$  Hz), 3.23 (1H, dd,  $J = 13.3, 3.2$  Hz), 3.79 (3H, s), 4.12–4.18 (2H, m), 4.48 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz), 4.53 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz), 4.55–4.63 (1H, m), 5.12 (1H, dd,  $J = 7.0, 5.2$  Hz), 5.44–5.57 (2H, m), 6.86 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.19 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 7.24–7.35 (5H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  14.2,

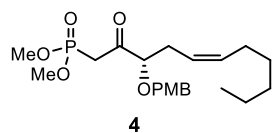
22.7, 27.5, 29.4, 31.1, 31.6, 38.0, 55.1, 55.4, 66.8, 72.5, 76.6, 113.8 (2C), 123.5, 127.5, 129.1 (2C), 129.6 (2C), 129.8, 130.1 (2C), 133.5, 135.2, 153.1, 159.5, 172.8; HRMS (FAB):  $m/z$  calcd for  $C_{28}H_{35}NO_5Na$  ( $[M+Na]^+$ ) 488.2413, found 488.2413.

*(2S,4Z)-N-Methoxy-2-(p-methoxybenzyl)oxy-N-methyl-4-decenamide (14).*



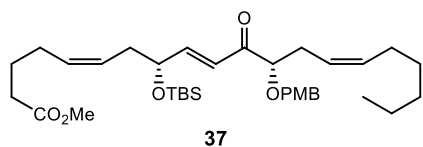
To a stirred solution of **13** (0.320 g, 0.687 mmol) in THF/H<sub>2</sub>O (3:1, 12 mL) was successively added 30% aq. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0.270 g, 2.35 mmol) and LiOH·H<sub>2</sub>O (60.4 mg, 1.44 mmol) at 0 °C. After 3 h, the mixture was quenched with 1.5 M aq Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> and gradually warmed to room temperature over 2 h. The mixture was concentrated in vacuo, and the residue was diluted with saturated aq. NaHCO<sub>3</sub> and extracted with Et<sub>2</sub>O. The aqueous layer was acidified with 2 M aq. HCl and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The extract was washed with brine, dried (MgSO<sub>4</sub>), and concentrated in vacuo after filtration to give crude carboxylic acid (197 mg), which was taken up in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL). To the solution was successively added MeNH(OMe)·HCl (94.2 mg, 96.6 mmol), DMAP (118 mg, 96.7 mmol), and DCC (199 mg, 96.7 mmol) while stirring at 0 °C. The mixture was gradually warmed to room temperature over 3 h and filtered through a pad of Celite. The filtrate was successively washed with saturated aq. NH<sub>4</sub>Cl, saturated aq. NaHCO<sub>3</sub>, and brine, dried (MgSO<sub>4</sub>), and concentrated in vacuo after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 5:1) to give **14** (192 mg, 80% from **13**) as a yellow oil.  $[\alpha]_D^{24}$  -53.4 ( $c$  1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR:  $\nu_{max}$  1672 (s), 1613 (m), 1513 (s), 1247 (s); <sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  0.87 (3H, t,  $J$  = 7.0 Hz), 1.20–1.36 (6H, m), 2.01 (2H, q,  $J$  = 6.9 Hz), 2.46–2.52 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.57 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.28 (1H, br t  $J$  = 5.5 Hz), 4.35 (1H, d,  $J$  = 11.7 Hz), 4.62 (1H, d,  $J$  = 11.7 Hz), 5.39–5.53 (2H, m), 6.86 (2H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 7.28 (2H, d,  $J$  = 8.6 Hz); <sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  13.9, 22.4, 27.1, 29.1, 30.2, 31.3, 32.1, 55.0, 61.1, 70.9, 74.8, 113.5 (2C), 124.0, 129.4 (2C), 129.7, 132.5, 159.1, 172.7; HRMS (FAB):  $m/z$  calcd for  $C_{20}H_{32}NO_4$  ( $[M+H]^+$ ) 350.2331, found 350.2329.

*Dimethyl [(3S,5Z)-3-(p-methoxybenzyl)oxy-2-oxo-5-undecenyl]phosphonate (4).*



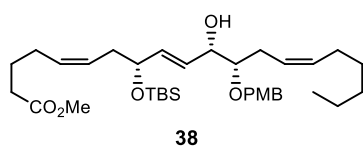
To a stirred solution of MePO(OMe)<sub>2</sub> (2.0 mL, 18.7 mmol) in THF (110 mL) was added dropwise a solution of *n*-BuLi (1.59 M in hexane, 11.0 mL, 17.5 mmol) at -78 °C. After 1 h, a solution of **14** (1.27 g, 3.63 mmol) in THF (30 mL) was added, and the resulting mixture was stirred at -78 °C for 6 h. The mixture was quenched with saturated aq. NH<sub>4</sub>Cl, gradually warmed to room temperature, and extracted with EtOAc. The extract was washed with brine, dried (MgSO<sub>4</sub>), and concentrated in vacuo after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 1:1) to give **4** (1.41 g, 94%).  $[\alpha]_D^{23}$  -19.7 ( $c$  1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR:  $\nu_{max}$  1720 (w), 1612 (w), 1514 (m), 1248 (s), 1027 (s); <sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  0.88 (3H, t,  $J$  = 6.8 Hz), 1.21–1.37 (6H, m), 2.00 (2H, q,  $J$  = 7.2 Hz), 2.38–2.53 (2H, m), 3.16 (1H, dd,  $J$  = 21.8, 14.7 Hz), 3.32 (1H, dd,  $J$  = 21.8, 14.7 Hz), 3.76 (3H, d,  $J$  = 5.9 Hz), 3.79 (3H, d,  $J$  = 5.9 Hz), 3.81 (3H, s), 3.96 (1H, t,  $J$  = 6.0 Hz), 4.46 (1H, d,  $J$  = 11.1 Hz), 4.57 (1H, d,  $J$  = 11.1 Hz), 5.35 (1H, dt,  $J$  = 10.8, 7.2 Hz), 5.51 (1H, dt,  $J$  = 10.8, 7.2 Hz), 6.88 (2H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 7.28 (2H, d,  $J$  = 8.6 Hz); <sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  14.2, 22.7, 27.5, 29.3, 29.6, 31.6, 36.3 (d,  $J$  = 132.4 Hz), 53.1 (2C), 55.4, 72.4, 84.2, 114.0 (2C), 123.3, 129.6, 129.8 (2C), 133.6, 159.6, 204.1 (d,  $J$  = 7.5 Hz); HRMS (FAB):  $m/z$  calcd for  $C_{21}H_{34}O_6P$  ( $[M+H]^+$ ) 413.2093, found 413.2093.

*Methyl (5Z,8R,9E,12S,14Z)-8-(tert-butyldimethylsilyl)oxy-12-(p-methoxybenzyl)oxy-11-oxo-5,9,14-icosatrienoate (37).*



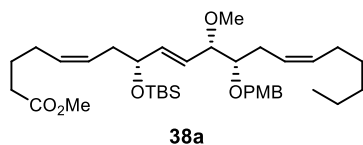
A mixture of **4** (576 mg, 1.40 mmol) and LiBr (243 mg, 2.80 mmol) in THF (14 mL) was stirred at room temperature for 30 min. To the mixture was added Et<sub>3</sub>N (0.260 mL, 1.90 mmol) and the mixture was stirred for 1 h. Then a solution of **36** (400 mg, 1.27 mmol) in THF (12 mL) was added, and the resulting mixture was stirred overnight at room temperature. The mixture was quenched with saturated aq. NH<sub>4</sub>Cl and extracted with Et<sub>2</sub>O. The extract was washed with brine, dried (MgSO<sub>4</sub>), and concentrated in vacuo after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 10:1–1:1) to give **37** (668 mg, 80%) as a pale yellow oil. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> –37.0 (*c* 1.10, CHCl<sub>3</sub>); IR:  $\nu_{\max}$  1739 (s), 1696 (w), 1630 (w), 1514 (m), 1249 (s); <sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  0.03 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.87 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 0.90 (9H, s), 1.20–1.35 (6H, m), 1.68 (2H, quint, *J* = 7.4 Hz), 1.98 (2H, q, *J* = 7.4 Hz), 2.05 (2H, q, *J* = 6.9 Hz), 2.23–2.36 (4H, m), 2.36–2.50 (2H, m), 3.66 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.92 (1H, t, *J* = 6.6 Hz), 4.32 (1H, d, *J* = 11.5 Hz), 4.32–4.37 (1H, m), 4.53 (1H, d, *J* = 11.5 Hz), 5.31–5.52 (4H, m), 6.69 (1H, dd, *J* = 15.6, 1.3 Hz), 6.86 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.99 (1H, dd, *J* = 15.6, 4.4 Hz), 7.24 (2H, d, *J* = 8.6 Hz); <sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  –4.7, –4.5, 14.2, 18.3, 22.7, 24.8, 25.9 (3C), 26.9, 27.5, 29.3, 30.5, 31.6, 33.6, 35.5, 51.6, 55.4, 71.8, 72.0, 83.8, 113.9 (2C), 123.2, 123.5, 125.5, 129.5 (2C), 129.8, 131.4, 133.2, 150.1, 159.4, 174.1, 201.0; HRMS (FAB): *m/z* calcd for C<sub>35</sub>H<sub>56</sub>O<sub>6</sub>SiNa ([M+Na]<sup>+</sup>) 623.3743, found 623.3741.

*Methyl (5Z,8R,9E,11S,12S,14Z)-8-(tert-butyldimethylsilyl)oxy-11-hydroxy-12-(p-methoxybenzyl)oxy-5,9,14-icosatrienoate (38).*



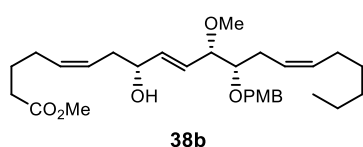
A mixture of **37** (145 mg, 0.241 mmol) and CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (98.2 mg, 0.264 mmol) in MeOH (4 mL) was stirred at room temperature for 5 min. To the mixture was added dropwise a solution of NaBH<sub>4</sub> (9.03 mg, 0.239 mmol) in MeOH (0.8 mL) at –78 °C and the resulting mixture was stirred for 1 h. The mixture was quenched with saturated aq. NH<sub>4</sub>Cl, gradually warmed to room temperature, and extracted with Et<sub>2</sub>O. The extract was washed with brine, dried (MgSO<sub>4</sub>), and concentrated in vacuo after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 10:1–4:1) to give **38** (142 mg, 98%) as a pale yellow oil. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> +3.45 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR:  $\nu_{\max}$  3529 (w), 3006 (w), 1739 (m), 1613 (w), 1513 (m), 1248 (s); <sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  0.03 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.86–0.91 (12H, m), 1.22–1.39 (6H, m), 1.68 (2H, quint, *J* = 7.5 Hz), 1.97–2.10 (4H, m), 2.17–2.34 (5H, m), 2.36–2.44 (1H, m), 2.56 (1H, br s, OH), 3.33 (1H, q, *J* = 5.6 Hz), 3.66 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.04 (1H, br s), 4.11–4.19 (1H, m), 4.45 (1H, d, *J* = 11.0 Hz), 4.62 (1H, d, *J* = 11.0 Hz), 5.37–5.53 (4H, m), 5.64 (1H, dd, *J* = 15.3, 6.2 Hz), 5.76 (1H, dd, *J* = 15.3, 5.3 Hz), 6.87 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.25 (2H, d, *J* = 8.2 Hz); <sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  –4.6, –4.2, 14.2, 18.4, 22.7, 24.9, 26.0 (3C), 26.9, 27.6, 28.5, 29.4, 31.7, 33.6, 36.4, 51.6, 55.4, 72.3, 72.6, 73.5, 82.2, 114.0 (2C), 124.7, 126.7, 128.8, 129.6 (2C), 130.5 (2C), 132.6, 135.9, 159.4, 174.2; HRMS (FAB): *m/z* calcd for C<sub>35</sub>H<sub>58</sub>O<sub>6</sub>SiNa ([M+Na]<sup>+</sup>) 625.3901, found 625.3896.

*Methyl (5Z,8R,9E,11S,12S,14Z)-8-(tert-butyldimethylsilyl)oxy-11-methoxy-12-(p-methoxybenzyl)oxy-5,9,14-icosatrienoate (38a).*



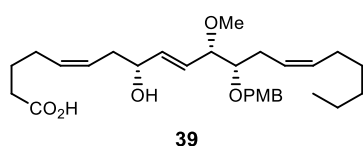
To a stirred solution of **38** (142 mg, 0.236 mmol) and HMPA (0.140 mL, 0.826 mmol) in THF (2.4 mL) was added dropwise a solution of NaHMDS (1.0 M in THF, 0.230 mL, 0.230 mmol) at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . After 1 h, MeI (0.23 mL, 0.230 mmol) was added, and the resulting mixture was stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 5 h. The mixture was gradually warmed to room temperature and stirred overnight. The mixture was quenched with saturated aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The extract was washed with brine, dried ( $\text{MgSO}_4$ ), and concentrated in vacuo after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/ $\text{EtOAc}$  = 10:1–4:1) to give **38a** (119 mg, 82%) as a colorless oil.  $[\alpha]_D^{20} -7.72$  ( $c$  0.950,  $\text{CHCl}_3$ ); IR:  $\nu_{\text{max}}$  3008 (w), 1740 (s), 1613 (w), 1514 (m), 1248 (s), 1081 (s);  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  0.04 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.88 (3H, t,  $J$  = 7.3 Hz), 0.89 (9H, s), 1.20–1.37 (6H, m), 1.67 (2H, quint,  $J$  = 7.4 Hz), 1.96–2.09 (4H, m), 2.13–2.24 (2H, m), 2.24–2.39 (4H, m), 3.28 (3H, s), 3.33–3.39 (1H, m), 3.60 (1H, dd,  $J$  = 7.6, 5.1 Hz), 3.66 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.16 (1H, q,  $J$  = 5.8 Hz), 4.52 (1H, d,  $J$  = 11.4 Hz), 4.59 (1H, d,  $J$  = 11.4 Hz), 5.34–5.49 (4H, m), 5.55 (1H, dd,  $J$  = 15.7, 7.6 Hz), 5.66 (1H, dd,  $J$  = 15.7, 5.8 Hz), 6.85 (2H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 7.26 (2H, d,  $J$  = 8.3 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  -4.6, -4.3, 14.2, 18.3, 22.7, 24.9, 26.0 (3C), 26.9, 27.5, 28.9, 29.4, 31.7, 33.6, 36.4, 51.6, 55.4, 56.8, 72.7, 72.9, 81.4, 83.9, 113.7 (2C), 125.7, 126.6, 127.2, 129.5 (2C), 130.4, 131.2, 132.1, 137.7, 159.1, 174.1; HRMS (FAB):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{36}\text{H}_{60}\text{O}_6\text{SiNa}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) 639.4057, found 639.4053.

*(5Z,8R,9E,11S,12S,14Z)-8-Hydroxy-11-methoxy-12-(p-methoxybenzyl)oxy-5,9,14-icosatrienoate (38b).*



TBS ether **38a** (97.4 mg, 0.158 mmol) and a solution of TBAF (1.0M in THF, 0.470 mL, 0.470 mmol) was mixed at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , and the mixture was stirred at the same temperature for 30 min. The mixture was warmed to room temperature and stirred for an additional 3 h. The mixture was quenched with saturated aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The extract was washed with brine, dried ( $\text{MgSO}_4$ ), and concentrated in vacuo after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/ $\text{EtOAc}$  = 2:1) to give **38b** (78.0 mg, 98%) as a colorless oil.  $[\alpha]_D^{20} +4.17$  ( $c$  1.27,  $\text{CHCl}_3$ ); IR:  $\nu_{\text{max}}$  3459 (m), 3006 (w), 1737 (s), 1613 (m), 1514 (s), 1247 (s);  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  0.88 (3H, t,  $J$  = 6.6 Hz), 1.21–1.38 (6H, m), 1.70 (2H, quint,  $J$  = 7.4 Hz), 1.77 (1H, d,  $J$  = 3.9 Hz, OH), 2.01 (2H, q,  $J$  = 6.8 Hz), 2.09 (2H, q,  $J$  = 7.2 Hz), 2.16–2.26 (1H, m), 2.26–2.42 (5H, m), 3.29 (3H, s), 3.34–3.41 (1H, m), 3.63 (1H, dd,  $J$  = 7.2, 4.9 Hz), 3.66 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.14–4.22 (1H, m), 4.55 (2H, s), 5.35–5.56 (4H, m), 5.64 (1H, dd,  $J$  = 15.5, 7.2 Hz), 5.73 (1H, dd,  $J$  = 15.5, 5.5 Hz), 6.85 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 7.26 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  14.2, 22.7, 24.8, 26.8, 27.5, 28.7, 29.4, 31.7, 33.5, 35.4, 51.7, 55.4, 57.0, 71.7, 72.6, 81.0, 83.3, 113.7 (2C), 125.6, 125.8, 128.2, 129.7 (2C), 131.0, 132.1, 132.2, 136.4, 159.2, 174.2; HRMS (FAB):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_6\text{Na}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) 525.3192, found 525.3191.

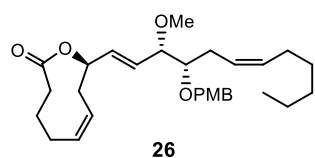
*(5Z,8R,9E,11S,12S,14Z)-8-Hydroxy-11-methoxy-12-(p-methoxybenzyl)oxy-5,9,14-icosatrienoic acid (39).*



To a stirred mixture of **38b** (78.0 mg, 0.155 mmol) in THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (3:1, 2 mL) was added  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (64.5 mg, 1.54 mmol) at room temperature and the resulting mixture was stirred at  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 16 h. The mixture was cooled to room temperature,

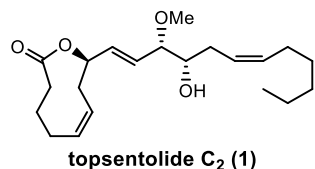
quenched with 1 M oxalic acid, and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The extract was washed with brine, dried (MgSO<sub>4</sub>), and concentrated in vacuo after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 1:1) to give **39** (75.2 mg, 99%) as a colorless oil. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>19</sup> +5.50 (*c* 1.07, CHCl<sub>3</sub>); IR:  $\nu_{\text{max}}$  3397 (m), 3005 (m), 1709 (s), 1614 (w), 1514 (s), 1248 (s); <sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  0.88 (3H, t, *J* = 6.7 Hz), 1.20–1.38 (6H, m), 1.70 (2H, quint, *J* = 7.1 Hz), 2.01 (2H, q, *J* = 6.7 Hz), 2.11 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 2.17–2.26 (1H, m), 2.26–2.42 (5H, m), 3.29 (3H, s), 3.39 (1H, q, *J* = 5.7 Hz), 3.63 (1H, dd, *J* = 6.6, 4.9 Hz), 3.79 (3H, s), 4.18 (1H, q, *J* = 5.7 Hz), 4.53 (1H, d, *J* = 11.7 Hz), 4.56 (1H, d, *J* = 11.7 Hz), 5.34–5.56 (4H, m), 5.64 (1H, dd, *J* = 15.6, 7.2 Hz), 5.73 (1H, dd, *J* = 15.6, 5.4 Hz), 6.85 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.26 (2H, d, *J* = 8.3 Hz); <sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  14.2, 22.7, 24.6, 26.7, 27.5, 28.7, 29.4, 31.7, 33.4, 35.3, 55.4, 57.0, 71.8, 72.5, 81.0, 83.2, 113.7 (2C), 125.6, 125.9, 128.1, 129.7 (2C), 130.9, 131.9, 132.2, 136.4, 159.2, 178.8; HRMS (FAB): *m/z* calcd for C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>O<sub>6</sub>Na ([M+Na]<sup>+</sup>) 511.3036, found 511.3038.

(6*Z*,9*R*)-4,5,8,9-Tetrahydro-9-[(1*E*,3*S*,4*S*,6*Z*)-3-methoxy-4-(*p*-methoxybenzyl)oxy-1,6dodecadienyl]-2(3*H*)-oxoninone (**26**).



To a stirred solution of **39** (57.5 mg, 0.118 mmol) and DIPEA (145  $\mu$ L, 0.833 mmol) in THF (2.4 mL) was added 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride (92.0  $\mu$ L, 0.589 mmol) at 0 °C. After 30 min, the mixture was warmed to room temperature and stirred for 1.5 h. The mixture was filtered and the filtrate was concentrated in vacuo. The residue was diluted with toluene (8 mL) and added dropwise to a solution of DMAP (360 mg, 2.95 mmol) in toluene (100 mL) at 90 °C over 8 h. After being stirred at 90 °C for an additional 1 h, the mixture was cooled to room temperature and diluted with EtOAc. The resulting solution was successively washed with 0.5 M aq. HCl, saturated aq. NaHCO<sub>3</sub>, and brine, dried (MgSO<sub>4</sub>), and concentrated in vacuo after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 10:1) to give **26** (52.7 mg, 95%) as a colorless oil. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>19</sup> +57.0 (*c* 1.40, CHCl<sub>3</sub>); IR:  $\nu_{\text{max}}$  3009 (w), 1740 (s), 1612 (w), 1513 (m), 1247 (m), 1079 (s); <sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  0.88 (3H, t, *J* = 6.7 Hz), 1.20–1.38 (6H, m), 1.75–1.86 (1H, m), 1.97–2.13 (5H, m), 2.18–2.55 (6H, m), 3.30 (3H, s), 3.37 (1H, q, *J* = 5.7 Hz), 3.60–3.65 (1H, m), 3.79 (3H, s), 4.53 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 4.58 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 5.29 (1H, br d, *J* = 10.8 Hz), 5.35–5.56 (4H, m), 5.69–5.79 (2H, m), 6.85 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.26 (2H, d, *J* = 8.4 Hz); <sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  14.2, 22.7, 25.4, 26.6, 27.5, 28.6, 29.4, 31.7, 33.6, 34.6, 55.4, 57.1, 72.36, 72.42, 80.7, 83.0, 113.7 (2C), 124.5, 125.4, 129.5, 129.7 (2C), 130.9, 131.7, 132.3, 135.2, 159.2, 173.9; HRMS (FAB): *m/z* calcd for C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>O<sub>5</sub>Na ([M+Na]<sup>+</sup>) 493.2929, found 493.2928.

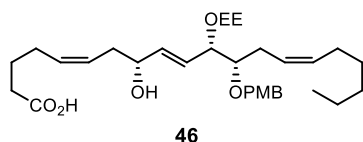
(6*Z*,9*R*)-4,5,8,9-Tetrahydro-9-[(1*E*,3*S*,4*S*,6*Z*)-4-hydroxy-3-methoxy-1,6dodecadienyl]-2(3*H*)-oxoninone (**1**).



To a stirred mixture of **26** (50.0 mg, 0.106 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O (10:1, 1.1 mL) was added DDQ (72.3 mg, 0.319 mmol) at 0 °C. After 2 h, the mixture was quenched with saturated aq. NaHCO<sub>3</sub> and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The extract was washed with brine, dried (MgSO<sub>4</sub>), and concentrated in vacuo after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 4:1) to give **1** (36.7 mg, 99%) as a colorless oil. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>21</sup> +77.2 (*c* 0.820, MeOH); IR:  $\nu_{\text{max}}$  3476 (m), 3012 (m), 1742 (s), 1138 (m), 1080 (m); <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  0.90 (3H, t, *J* = 6.6 Hz), 1.24–1.40 (7H, m), 1.70–1.83 (1H, m), 1.99–2.25 (7H, m), 2.29–2.58 (4H, m), 3.29 (3H, s), 3.47–3.53 (2H, m),

5.24–5.30 (1H, m), 5.41–5.53 (4H, m), 5.69 (1H, dd,  $J = 15.6, 7.4$  Hz), 5.86 (1H, dd,  $J = 15.6, 5.4$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  49.00 ppm):  $\delta$  14.4, 23.6, 26.3, 27.6, 28.4, 30.4, 31.8, 32.7, 34.4, 35.5, 57.0, 73.9, 74.8, 85.7, 125.6, 126.6, 130.1, 132.7, 134.0, 136.2, 175.6; HRMS (FAB):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Na}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) 373.2355, found 373.2354.

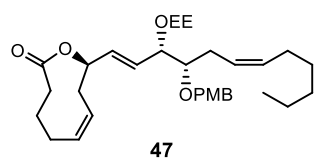
(5*Z*,8*R*,9*E*,11*S*,12*S*,14*Z*)-11-[(*R/S*)-1-Ethoxyethoxy]-8-hydroxy-12-(*p*-methoxybenzyl)oxy-5,9,14-icosatrienoic acid (**46**).



To a stirred mixture of **38** (134 mg, 0.222 mmol) and ethyl vinyl ether (32.0  $\mu\text{L}$ , 0.334 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) was added PPTS (7.4 mg, 0.029 mmol) at room temperature. After being stirred overnight, the solution was poured into saturated aq.  $\text{NaHCO}_3$  and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The extract was washed with brine, dried

( $\text{MgSO}_4$ ), and concentrated in vacuo after filtration to give crude EE ether, which was dissolved in THF (0.7 mL). To the solution was added a solution of TBAF (1 M in THF, 0.70 mL, 0.70 mmol) at 0  $^\circ\text{C}$ , and the mixture was stirred for 1 h. The mixture was warmed to room temperature, stirred for an additional 3 h, and quenched with saturated aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . The mixture was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ , and the extract was washed with brine, dried ( $\text{MgSO}_4$ ), and concentrated in vacuo after filtration to give crude alcohol, which was then taken up in a THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (3:1, 4.4 mL). To the solution was added  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (37.6 mg, 0.896 mmol) at room temperature and the mixture was stirred overnight at 40  $^\circ\text{C}$ . The mixture was quenched with saturated aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The extract was washed with brine, dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated in vacuo after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/ $\text{EtOAc}$  = 1:1) to give **46** (as a ca. 3:2 diastereomeric mixture, 115 mg, 94% from **38**) as a colorless oil.  $[\alpha]_D^{19} +11.2$  ( $c$  1.57,  $\text{CHCl}_3$ ); IR:  $\nu_{\text{max}}$  1709 (m), 1514 (m), 1246 (s), 1037 (s);  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  0.878 (0.6  $\times$  3H, t,  $J = 6.8$  Hz), 0.884 (0.4  $\times$  3H, t,  $J = 6.8$  Hz), 1.15 (0.6  $\times$  3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.16 (0.4  $\times$  3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.22–1.37 (9H, m), 1.71 (2H, quint,  $J = 7.2$  Hz), 2.00 (2H, q,  $J = 6.4$  Hz), 2.12 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 2.16–2.23 (1H, m), 2.25–2.37 (5H, m), 3.37–3.68 (3H, m), 3.80 (3H, s), 4.05–4.21 (2H, m), 4.52–4.61 (2H, m), 4.73 (0.6  $\times$  1H, q,  $J = 5.3$  Hz), 4.75 (0.4  $\times$  1H, q,  $J = 5.3$  Hz), 5.40–5.56 (4H, m), 5.61–5.76 (2H, m), 6.85 (0.6  $\times$  2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 6.86 (0.4  $\times$  2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.26 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  14.2, 15.3/15.4, 20.4/20.6, 22.7, 24.5, 26.7, 27.50/27.53, 28.5/28.6, 29.4, 31.0/33.3, 31.7, 35.2/35.3, 55.3, 59.2/61.0, 71.7/71.8, 72.6, 77.4/77.7, 81.2/81.4, 97.4/100.0, 113.69/113.74 (2C), 125.8/125.9, 126.0, 128.0/128.8, 129.6/129.7 (2C), 130.8/130.9, 131.75/131.78, 131.84/131.9, 134.9/136.2, 159.19/159.21, 178.5/178.6; HRMS (FAB):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{O}_7\text{Na}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) 569.3454, found 569.3453.

(6*Z*,9*R*)-9-[(1*E*,3*S*,4*S*,6*Z*)-3-(1-Ethoxyethoxy)-4-(*p*-methoxybenzyl)oxy-1,6-dodecadienyl]-4,5,8,9-tetrahydro-2(3*H*)-oxoninone (**47**).

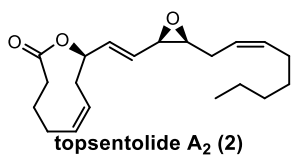


To a stirred solution of **46** (115 mg, 0.209 mmol) and DIPEA (260  $\mu\text{L}$ , 1.49 mmol) in THF (4 mL) was added 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride (163  $\mu\text{L}$ , 1.04 mmol) at 0  $^\circ\text{C}$ . After 30 min, the mixture was warmed to room temperature and stirred for 1.5 h. The mixture was filtered and the filtrate was concentrated in vacuo. The residue was diluted

with toluene (6 mL) and added dropwise to a solution of DMAP (638 mg, 5.23 mmol) in toluene (205 mL) at 90  $^\circ\text{C}$  over 8 h. After being stirred at 90  $^\circ\text{C}$  for an additional 1 h, the mixture was cooled to room temperature and diluted

with EtOAc. The resulting solution was successively washed with saturated aq. NaHCO<sub>3</sub> and brine, dried (MgSO<sub>4</sub>), and concentrated in vacuo after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 10:1) to give **47** (97.4 mg, 88%) as a pale yellow oil. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>19</sup> +62.0 (*c* 0.900, CHCl<sub>3</sub>); IR:  $\nu_{\text{max}}$  1741 (m), 1613 (w), 1513 (m), 1247 (m), 1079 (s); <sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  0.88 (3H, t, *J* = 6.7 Hz), 1.15 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.20–1.37 (9H, m), 1.74–1.86 (1H, m), 1.96–2.13 (5H, m), 2.13–2.54 (6H, m), 3.36–3.53 (2H, m), 3.53–3.66 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.08 (0.4  $\times$  1H, t, *J* = 5.8 Hz), 4.16–4.20 (0.6  $\times$  1H, m), 4.49–4.62 (2H, m), 4.70 (0.6  $\times$  1H, q, *J* = 5.4 Hz), 4.75 (0.4  $\times$  1H, q, *J* = 5.4 Hz), 5.24–5.31 (1H, m), 5.39–5.56 (4H, m), 5.70–5.88 (2H, m), 6.85 (0.6  $\times$  2H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.86 (0.4  $\times$  2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.26 (2H, d, *J* = 8.4 Hz); <sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  14.2, 15.3/15.5, 20.4/20.6, 22.7, 25.4, 26.6, 27.5/27.6, 28.4/28.6, 29.4, 31.7, 33.6, 34.55/34.61, 55.3/55.4, 59.4/60.7, 72.5, 77.8, 81.0, 81.1, 97.8/100.2, 113.69/113.74 (2C), 124.5, 125.6/125.8, 129.55/129.64 (2C), 130.2/130.3, 130.8/130.9, 131.5, 131.9/132.0, 135.1, 159.21/159.23, 173.8/173.9; HRMS (FAB): *m/z* calcd for C<sub>32</sub>H<sub>48</sub>O<sub>6</sub>Na ([M+Na]<sup>+</sup>) 551.3349, found 551.3347.

(6*Z*,9*R*)-9-[(1*E*,3*R*,4*S*,6*Z*)-3,4-Epoxy-1,6-dodecadienyl]-4,5,8,9-tetrahydro-2(3*H*)-oxoninone (**2**).



To a stirred solution of **47** (66.0 mg, 0.125 mmol) in EtOH (1.2 mL) was added PPTS (94.1 mg, 0.375 mmol) at room temperature. After being stirred overnight, the solution was quenched with saturated aq. NaHCO<sub>3</sub> and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The extract was washed with brine, dried (MgSO<sub>4</sub>), and concentrated in vacuo after filtration to give crude alcohol, which was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.2 mL). To the solution was successively added DIPEA (0.110 mL, 0.632 mmol), DMAP (76.3 mg, 0.625 mmol), and Ms<sub>2</sub>O (76.2 mg, 0.437 mmol) while stirring at 0 °C. After 5 h, the solution was quenched with saturated aq. NH<sub>4</sub>Cl and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The extract was washed with brine, dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), and concentrated in vacuo after filtration to give crude mesylate, which was taken up in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/pH 7 phosphate buffer (10:1, 2.2 mL). To the solution was added DDQ (90.4 mg, 0.396 mmol) while stirring at 0 °C, and the mixture was stirred overnight at the same temperature. The mixture was quenched with saturated aq. NaHCO<sub>3</sub> and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The extract was washed with brine, dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), and concentrated in vacuo after filtration. The residue was roughly purified by silica gel column chromatography to remove *p*-methoxybenzaldehyde (hexane/EtOAc = 4:1) to give crude hydroxyl mesylate. The hydroxy mesylate just obtained was dissolved in MeOH (1 mL) and mixed with K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17.3 mg, 0.125 mmol) while stirring at –15 °C. After 1 h, the mixture was filtered into a stirred solution of Et<sub>2</sub>O/saturated aq. NH<sub>4</sub>Cl at 0 °C and extracted with ether. The extract was washed with brine, dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), and concentrated in vacuo after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 8:1) to give **2** (6.4 mg, 16% from **47**) as a colorless oil. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>21</sup> +73 (*c* 0.22, MeOH); IR:  $\nu_{\text{max}}$  3011 (w), 1741 (s), 1257 (m), 1218 (m), 1136 (m); <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  0.90 (3H, t, *J* = 6.6 Hz), 1.26–1.41 (6H, m), 1.69–1.82 (1H, m), 1.98–2.27 (7H, m), 2.32–2.58 (4H, m), 3.11 (1H, dt, *J* = 4.3, 6.4 Hz), 3.47 (1H, dd, *J* = 6.9, 4.3 Hz), 5.29 (1H, dd, *J* = 10.9, 5.6 Hz), 5.40 (1H, dt, *J* = 10.8, 7.3 Hz), 5.45–5.56 (3H, m), 5.75 (1H, dd, *J* = 15.5, 6.9 Hz), 6.03 (1H, dd, *J* = 15.5, 5.7 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$  49.00 ppm):  $\delta$  14.4, 23.7, 26.3, 27.0, 27.6, 28.4, 30.4, 32.7, 34.4, 35.4, 57.3, 59.5, 73.8, 124.7, 125.5, 127.3, 133.8, 135.2, 136.2, 175.6; HRMS (FAB): *m/z* calcd for C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>Na ([M+Na]<sup>+</sup>) 341.2093, found 341.2092.

*Conversion of topsentolide A<sub>2</sub> (2) into topsentolide C<sub>2</sub> (1).*

To a stirred solution of **2** (1.5 mg, 4.7  $\mu$ mol) in MeOH (1 mL) was added a solution of HCl in MeOH (0.125 M, 5.0 mL, 0.63 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 1 h and then at room temperature for an additional 1 h. To the mixture was added again the methanolic HCl solution (10 mL, 1.3 mmol) at room temperature and the resulting solution was stirred for 1.5 h. The mixture was quenched with saturated aq. NaHCO<sub>3</sub> and extracted with ether. The extract was washed with brine, dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), and concentrated in vacuo after filtration to give **1** (1.7 mg, quant.) as a virtually pure compound, as judged by its <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra.



## 第二章

### 抗トリパノソーマ活性を有する Actinoallolide A の全合成研究

## 1. 感染症について

### 1.1 歴史と現状

人類の健康を脅かす疾患は様々存在するが、そのなかの一つとして感染症が挙げられる。感染症は衛生環境が整っていない地域においては死活問題となるが、日本は衛生環境が良好であるために感染症による死亡者は少ないほうである。日本においてはインフルエンザやノロウイルス感染症などが身近であるが、世界に目を向けると感染症が如何に猛威を奮っているかが明らかとなる。WHOによると、2004年には世界総人口が64億人を超え、総死者数は5,900万人と推定されているが、そのうち死因が感染症による死者数は全体の1/4にもものぼると言われている。そもそもで感染症の歴史は近代に始まったことではなく、生物の出現とその進化とともにあり、古来より人類にとって大きな脅威となってきた。感染症は微生物が生体に侵入し定着した場合に引き起こされる病気である、ということは現代では常識であるが、古代には祟りや神からの罰だと考えられていた。例えばギリシア時代においては、感染症は汚れた悪い空気（ミアスマ、瘴気）により引き起こされると信じられていた（ミアスマ説）。14～15世紀にはヨーロッパにおいてペストや梅毒が流行し、患者との接触や患者の移動によって感染が拡大したことから、感染症を媒介する何かが存在する、と漠然と認識されるようになった。このような折、科学者であったFracastoroは、感染症は生物によって発症し、人から人へ伝染していくものだ、というコンダキオン説（接触伝染説）を提唱した。これは感染症の真相に迫る説であったが、科学的に証明されなかったため、あくまでも推測の域を出ないとされた。時を経て17世紀にはオランダの織物商Leeuwenhoekにより顕微鏡が開発され、微生物の存在が確認された。Leeuwenhoekは動物や植物が無数の微細構造（細胞）によって構成されていることを発見したが、当時はこれら微生物を分離して純粋培養するだけの技術が確立していなかったために、ミアスマ説を否定する根拠とはならなかった。微生物が発見されると、どのようにして微生物が発生するのかという点に人々の関心は集まり、二つの説が論争の的となった。一つ目は微生物は無生物から自然に発生する、という自然発生説である。もう一つは、空気中には微生物に派生する何かが存在している、という説である。この二つの説は長年にわたって論争の的となってきたが、この議論に終止符を打ったのがフランスのPasteurである。Pasteurは白鳥の首フラスコ実験を行い、これにより微生物の自然発生説は否定され、生物は生物から発生するという説が裏付けられた。微生物の発生に関する発見を行った以外にもPasteurが成し遂げた業績は数多く、酵母が発酵を担っていることや、酒石酸塩の研究を通して光学異性体の存在を実証した。また、低温殺菌法や狂犬病ワクチンの実用化にも成功し、その多大なる業績から近代微生物学の開祖とも呼ばれている。一方ほぼ同時代にドイツの医師Kochは、炭疽の原因細菌を発見し（1876年）、この研究を通して固形培養法の確立と、恩師であったHenleの原則を改良したKochの原則を提唱した。感染症の病原体を特定するKochの原則は以下の四つの条件から成り立つ。①特定の病気からは特定の病原体が見出されること②その病原体が分離され純培養できること③分離された病原体を感受性のある動物に接種して同じ病変になること④実験的に感染させた病原体がその動物から再び分離されること、の四つである。当初はゼラチンを用いた固形培養法は菌が生成する酵素で液化するという問題点があったが、寒天を用いる固形培地が使用されるようになり、これにより菌の純粋培養が可能となった。Koch自身の手で結核菌（1882年）とコレラ菌（1883年）が発見されたことに端を発し、その後多くの研究者により様々な病原菌が発見された。日本人研究者ではKochの弟子である北里柴三郎がジフテリア菌（1883年）、破傷風菌（1889年）、ペスト菌（1894年）を、その弟子である志賀潔が赤痢菌を発見している（1897年）。このように、感染症の原因が病原微生物に起因することが判明すると、そ

の予防・治療法に対する研究も発展していった。

化学療法薬を開発しようという試みは Ehrlich によって開始され、1904 年に最初の化学療法剤というべき trypan red が、マウスのトリパノソーマ症の治療に有効であることが発見された (Figure 1) <sup>2)</sup>。1909 年には、Ehrlich と秦佐八郎は、salvarsan が梅毒の治療薬として有効であることを発見した。1929 年には Fleming によって青カビから penicillin が発見され、1940 年には Florey と Chain により penicillin が副作用をほとんど持たない優れた抗菌薬であることが立証された。1935 年には prontosil rubrum が連鎖球菌の感染マウスの治療に有効であることが発見された。本化合物は生体内で prontosil album (サルファ剤の一種) となり、これが活性を示すことが判明し、サルファ剤は penicillin が実用化されるまで感染症治療薬として用いられた。その後抗菌活性を有する物質の探索がすすみ、放線菌からは数多くの物質、例えば streptomycin、chloramphenicol、tetracycline、erythromycin が単離された。1940 年代から 1960 年代にかけて抗生物質や半合成抗生物質、合成化学療法薬の開発が全盛期を迎え、現在用いられている 150 種類あまりの抗菌薬の原型のほとんどがこの時期に作られている。ウイルスに対するワクチンの開発も順調に進行し、1980 年には WHO により天然痘の根絶が発表され、かつて隆盛を誇って人々を恐怖に陥れていた細菌感染症は地上から絶滅するのではないかと、という期待もあった。しかしながらこれら抗菌薬の汎用に対して病原菌も黙ってはおらず、とうとう薬剤耐性菌が出現し、近年大きな問題となっている。新たな抗菌薬が開発されるとやがて耐性菌が出現し、また新たな治療薬を開発するといういたちごっこが続いている。院内感染症において社会問題ともなったメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に対しても抗菌作用を有していた vancomycin は人類最後の砦とも評されていたが、ついに vancomycin 耐性腸球菌 (VRE) や vancomycin 耐性黄色ブドウ球菌 (VRSA) が出現し、大きな問題となっている。現在のところこのような耐性菌に対しても有効な治療薬としては linezolid が存在するが、これ以外の治療薬の開発は進んでおらず、新規作用機序を持つ物質の開発が急務となっている。

感染症が抱える問題は耐性菌の出現だけに止まらない。新興感染症と再興感染症の二つが近年問題視されている。新興感染症とは、この 20 年間に新しく認識された感染症で、局地的あるいは国際的に公衆衛生上の問題となる感染症を指し、エボラ出血熱、AIDS、SARS などが挙げられる。これらはジャングルの奥地等局地的には知られていたが、交通網の発達による人・動物の移動や、土地開発が進んだことが原因となって世界的な流行にまで発展した。一方で再興感染症とは、すでに公衆衛生上の問題とならない程度までに患者が減少していた既知の感染症のうち、この 20 年間に再び流行し始めて患者数が増加したものを指し、結核、マラリア、デング熱、狂犬病、黄色ブドウ球菌感染症などが挙げられる。これらは主に薬剤耐性菌や薬剤耐性原虫の出現が引き金となって蔓延している。

以上のように、優れた化学療法薬の開発をもってしても感染症を撲滅することは困難であるため、人類はこれら感染症とうまく向き合って生活していかなければならないのが現状である。

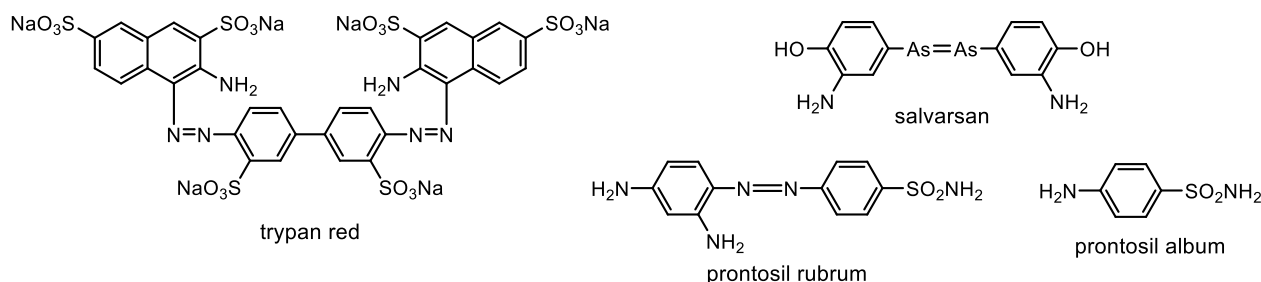


Figure 1. 初期の化学療法薬

## 1.2 感染症治療薬

感染症治療に用いる化学療法薬は病原体により、抗菌薬（抗細菌薬）、抗真菌薬、抗ウイルス薬、抗原虫薬、抗寄生虫薬などに区分される。以下これら治療薬の構造上の分類と作用機序、代表例を簡単に述べる。

### 1. 抗菌薬<sup>1)</sup>

分類	作用機序	代表例
β-ラクタム	細胞壁合成阻害	ペニシリン、セファロスポリン
グリコペプチド		バンコマイシン、テイコブラニン
ホスホマイシン		ホスホマイシン
サイクロセリン		サイクロセリン
ポリペプチド	細胞膜障害	ポリミキシン B とコリスチン
アミノグリコシド系	タンパク質合成阻害	ストレプトマイシン
マクロライド系		エリスロマイシン
ケトライド系		テリスロマイシン
リンコマイシン系		リンコマイシン
ストレプトグラミン系		ストレプトグラミン
テトラサイクリン系		テトラサイクリン
クロラムフェニコール系		クロラムフェニコール
オキサゾリジノン系		リネゾリド
キノロン系	核酸合成阻害	ノルフロキサシン
メトロニダゾール		メトロニダゾール
スルファミン系	葉酸代謝阻害	スルファメトキサゾールとトリメトプリム

**Table 1.** 代表的な抗菌薬

薬剤耐性菌の耐性獲得機構としては大きく分けて次の3つが知られている。

#### ①抗菌薬の修飾または分解

抗菌薬を分解または修飾する酵素を産生する。これらをコードする遺伝子はプラスミド上に存在することが多く、菌種を超えて伝播される。β-ラクタマーゼ、エステラーゼなど。

#### ②抗菌薬の作用点の変化

抗菌薬の作用点を構成するタンパク質遺伝子に変異が入り作用点が変わるもの、修飾酵素を産生して作用点を変化させるもの、作用点と同等の働きをする代替酵素を産生するもの、がある。マクロライド系抗菌薬の耐性菌は rRNA メチラーゼを産生し、作用点となる 23S rRNA をジメチル化して、マクロライド系抗菌薬の結合を回避する。

#### ③細胞内の抗菌薬濃度の低下

大腸菌のポーリンは分子量 600 Da 程まで透過させるが、緑膿菌では 400 Da 程であるため、自然耐性を

有する。ほかの菌は、細胞膜に存在する薬剤排出ポンプによりエネルギー依存的（能動的）に抗菌薬を排出する。このポンプは抗菌薬に接することで高発現したり、調節遺伝子に変異が入って発現量が増えて耐性を獲得する。多くは基質認識が低い多剤排出ポンプであるため、これが高発現すると多剤耐性菌となる。

## 2. 抗真菌薬<sup>1)</sup>

ポリエン マクロライド系	細胞膜の脱分極	アムホテリシン B
フルオロ ピリミジン系	DNA 合成阻害と異常 RNA の生成	フルシトシン
アゾール系	細胞膜生合成阻害	イトラコナゾール
キャンディン系	細胞壁生合成阻害	ミカファンギン
チオカルバメート系	細胞膜生合成阻害	トルナフタート
ベンジルアミン系		ブテナフィン
アリルアミン系		テルビナフィン
モルホミン系		アモロルフィン

**Table 2.** 代表的な抗真菌薬

## 3. 抗ウイルス薬<sup>1)</sup>

抗ヘルペス ウイルス薬	DNA ポリメラーゼ阻害	アシクロビル
抗サイトメガロ ウイルス薬	DNA 合成阻害など	シドフォビル
抗 HIV 薬	逆転写酵素阻害	ジドブジン、ラミブジン
	プロテアーゼ阻害	ダルナビル
	インテグラーゼ阻害	ラルテグラビル
	CCR5 受容体拮抗作用	マラビロク
抗 B 型肝炎 ウイルス薬	逆転写酵素阻害	アデフォビル
抗 C 型肝炎 ウイルス薬	細胞へのウイルス増殖抑制作用	インターフェロン
抗インフルエンザ ウイルス薬	ノイラミニダーゼ (NA) 阻害	オセルタミビル、ザナミビル

**Table 3.** 代表的な抗ウイルス薬

ウイルスは真菌、原虫や細菌などとは全く異っており、個々のウイルスの分子生物学的な形質の多様性は著しく高い。そのため、生活環、転写因子が異っており、それぞれに対する治療薬が必要となることが多い。

#### 4. 抗寄生虫薬<sup>1),9)</sup>

寄生虫は内部寄生虫と外部寄生虫に大別される。内部寄生虫はさらに原虫と蠕虫に分類される。人体に寄生する寄生虫の種類は180種ほど知られている。

- ・原虫類

- 根足虫類（赤痢アメーバなど）

- 繊毛虫類（大腸バランチジウムなど）

- 鞭毛虫類（トリパノソーマなど）

- 孢子虫類（マラリアなど）

- ・蠕虫類

- 線虫類（回虫、アニサキスなど）

- 吸虫類（住血吸虫など）

- 条虫類（エキノコックスなど）

外部寄生虫はノミ、ダニなどである。

これら寄生虫の感染ルートは経口、経皮、接種（吸血昆虫の刺咬時に体内に侵入）、輸血、性行為、経胎盤感染が挙げられる。寄生虫の傷害作用は以下に大別される。

##### 1) 機械的障害

寄生虫の侵入、移行によって組織や細胞が破壊される。

##### 2) 梗塞・圧迫

虫体や虫卵が腸管、胆管、血管、リンパ管などに詰まり流れを妨げたり、虫体が発達して腫瘤や虫嚢が形成され周囲を圧迫する。

##### 3) 化学物質による害

虫体の出す毒素や酵素、死亡虫体や排泄物などの代謝産物により障害を引き起こす。

##### 4) 抗原作用

虫体の出す化学物質が抗原となり免疫反応を起こす。

寄生虫症は臓器特異性を示すため、診断の指標となる。確定診断は患者の糞便、血液、髄液、組織などから虫体や虫卵の存在を証明して行われ、PCR法やX線検査、内視鏡検査、眼底検査を通して行われる。寄生虫の治療は化学療法剤を使用するか、寄生虫を外科的に摘出することで行われる。多くの細菌感染に対応できる抗菌薬とは異なり、寄生虫症ではそれぞれの虫種によって使用薬剤が異なる。抗寄生虫薬として用いられる薬剤を次に示す。

#### 4-1. 抗原虫薬

分類	作用機序	代表例
アミノキノリン系	DNA 合成阻害、タンパク質合成阻害 などが挙げられるが詳細は不明	クロロキン、キニーネ
葉酸拮抗薬	葉酸合成系阻害	トリメトプリム
キノロン系	DNA ジャイレース阻害	シプロフロキサシン
ニトロイミダゾール系	DNA 合成阻害と RNA 合成阻害	メトロニダゾール
ジアミジン系	DNA、RNA、タンパク質合成阻害 酸化的リン酸化阻害	ペンタミジン
タンパク質合成阻害薬	タンパク質合成阻害	テトラサイクリン
フェナントレン メタノール	ミトコンドリアに作用	ルメフェナントリン
ナフチルアミン硫酸系	解糖系酵素阻害	スラミン
セスキテルペン系	寄生虫の膜に障害を起こす	アルテミシニン
ナフトキノン系	ミトコンドリアの電子伝達系阻害	アトバコン
重金属化合物類	炭水化物代謝に必須の SH 酵素に作用	メラルソプロール

**Table 4.** 代表的な抗原虫薬

#### 4-2. 抗蠕虫薬

ベンズイミダゾール系		メベンダゾール
テトラヒドロピリミジン系	神経筋遮断による痙攣性麻痺	ピランテルパモ酸塩
ピペラジン系	筋細胞の脱分極による神経筋麻痺	ピペラジン
アベルメクチン系	筋細胞の脱分極による神経筋麻痺	イベルメクチン
ピラジノイソキノリン系	外皮膜リン脂質の破壊	プラジカンテル
ナフチルアミン硫酸系		スラミン
セスキテルペン系	リン酸・糖代謝、酸化機構阻害	サントニン
カイニン酸		カイニン酸
ビチオノール		ビチオノール

**Table 5.** 代表的な抗蠕虫薬

ただし、抗寄生虫薬は作用機序が分かっていないものも多く、一般に副作用が強いためその使用には注意を要する。

日本国内では駆虫薬として次に示す 13 種しか認可されておらず、保険適用疾患は 14 種に限られている<sup>3)</sup>。メフロキン（マラリア）、アトバコン+プログアニル塩酸塩合剤（マラリア）、キニーネ塩酸塩（マラリア）、サントニン（回虫症）、ジエチルカルバマジン（糸状虫症）、イベルメクチン（糞線虫症）、メベンダゾール（鞭虫症）、パモ酸ピランテル（蟯虫症、回虫症、鉤虫症、東洋毛様線虫症）、プラジカンテル（肝吸虫症、肺吸虫症、横川吸虫症）、アルベンダゾール（エキノコックス症）、メトロニダゾール（膣ト

リコモナス症、赤痢アメーバ症、ジアルシア症)、チニダゾール (腔トリコモナス症)、パロモマイシン (腸管アメーバ症) である。日本国内で認可されていないために一般の医療機関では入手できない薬剤に関して、厚生労働省の組織班では最低限必要な薬剤を一定量輸入、保管している。

### 1.3. 顧みられない熱帯病 (Neglected Tropical Diseases, NTDs)

#### 1.3.1 概要

WHO は「すべての人に健康を」というアルマ・アタ宣言を提唱しているが AIDS、結核、マラリアの三大感染症を始め、世界的な流行が懸念される感染症に対しては多くの対策がとられている一方で、先進国の関心から置き去りにされた感染症も存在する。それが顧みられない熱帯病である。顧みられない熱帯病とは、「人類の中で制圧しなければならない熱帯病」として WHO により定義された 18 の疾患を指す。世界 149 の国と地域で蔓延しその患者数は 10 億人を超え、その多くが発展途上国あるいは貧困層に集中している。これらの感染症は主に貧困による劣悪な衛生環境が原因となって蔓延し、労働力や生産性の低下を招き、貧困から抜け出せない原因ともなっている。顧みられない熱帯病や結核は世界中で発生している疾病の 11.4% に相当するにもかかわらず、1975 年から 2004 年までに承認された新薬 1,556 種類のうち、これらの疾患の治療を目的として開発されたものはわずか 21 種類 (1.3%) だった <sup>6a)</sup>。この貧困と感染症の負の連鎖を断ち切ることは、感染流行国の経済成長と世界情勢の安定化に必要であり、すでに制圧・撲滅に向けて政府・製薬企業などが国際的に連携する取り組みが開始されている。以下に顧みられない熱帯病に属する疾患の概要をまとめた <sup>4)</sup>。



疾患名	流行地	感染者数	病原体	媒介昆虫	症状	治療法
リンパ系フィラリア症	アジア、アフリカ、西大西洋、カリブ海と南アメリカの一部の熱帯・亜熱帯	推定1.2億人(2000年)	寄生蠕虫のフィラリア	主に蚊	リンパ浮腫、象皮病、生殖器の浮腫	治療薬・駆虫薬として、ジエチルカルバマジン（DEC）、アルベンダゾール、イベルメクチン
シャーガス病	ラテンアメリカ	600～700万人	寄生原虫のクルーズトリパノソーマ	サシガメ	皮膚病変 瞼の腫れ 心臓、腸管合併症	駆虫薬としてベンズニダゾールとニフルチモックス
リーシュマニア症	熱帯、亜熱帯、南ヨーロッパ	1200万人	寄生原虫のリーシュマニア原虫	サシチョウバエ類	皮膚病変 内臓膨張、粘膜皮膚破壊	ミルテホシン、5価アンチモン剤アムホテリシンB硫酸パロモマイシン、ペンタミジンイセチオン酸塩といった薬剤投与
ギニア虫症	アフリカ	350万人(1986年) 22人(2015年)	寄生蠕虫のギニア虫	ケンミジンコ	皮膚の炎症、強い痛み、蜂巣炎	ワクチンや有効な治療薬は無いが、予防で根絶間近。感染した場合は物理的に成虫を体外に引っ張り出す
住血吸虫症	アフリカ、南アメリカ、カリブ海沿岸、中東、中国南部、東南アジア	2億5千万人以上	寄生蠕虫の住血吸虫	淡水産巻貝	肝臓腫脹や脾臓腫脹、生殖器障害	ブラジカンテル
失明に至るトラコーマ	アフリカ、中南米、アジア、オーストラリアおよび中東	190万人	微生物のクラミジア・トラコマチス	主にハエ	上瞼の瞼結膜の炎症、失明	抗生物質であるアジスロマイシンおよびテトラサイクリン系軟膏
ハンセン病	インド、ブラジル、インドネシア、アンゴラ、中央アフリカ、コンゴ、マダガスカル、ネパール	100～200万人	ハンセン菌（らい菌）	ねずみ、ココノオビアルマジロ	皮膚病変 筋肉の衰え、手足の麻痺	ダブソン、リファンピシン、クロファジミンなどの多剤併用療法
アフリカ睡眠病	サハラ以南のアフリカ諸国	7000人(2012年新規患者数)	寄生原虫のブルーストリパノソーマに属する2亜種の原虫	ツェツェバエ	発熱、筋肉痛、錯乱や痙攣発作	ペンタミジン、スラミン、エフロルニチン、メラルソプロール
オンコセルカ症（河川盲目症）	サハラ以南のアフリカ	2500万人	寄生蠕虫の回旋糸状虫	黒バエ（ブユ）	皮膚の痒み、失明に至る眼障害	イベルメクチンおよびドキシサイクリン
土壌伝播寄生虫症	熱帯・亜熱帯地域のサハラ以南のアフリカ、アメリカ、中国、アジア	回虫は8～11億、鞭虫は6～8億、鉤虫は6億人	寄生蠕虫の回虫、鉤虫、鞭虫	人	腹痛、下痢、貧血 タンパク質欠乏、直腸脱	アルベンダゾールやメベンダゾール、イベルメクチン、バモ酸ピランテル
ブルーリ潰瘍	アフリカ、南米、西太平洋の熱帯・亜熱帯・温帯性気候地域	不明。毎年5000～6000例が報告	細菌のマイコバクテリアウム・ウルセランス	水中昆虫蚊、刺咬性節足動物	皮下の白い突起、皮膚黒ずみ、潰瘍	ストレプトマイシンまたはアミカシン、リファンピシン
デング熱	熱帯・亜熱帯地域	毎年3億9千万人が感染	デングウイルス	蚊（主にネッタイシマカやヒトスジシマカ）	高熱、頭痛、眼の奥の痛み 発疹、出血	特定の薬剤はなく治療は症状で異なり、一般的にはアセトアミノフェン系の鎮痛薬を投薬。また、体を休めて十分な水分を摂る
囊虫症	ラテンアメリカ、アジア、アフリカの不衛生な地域	5000万人	寄生蠕虫の有鉤条虫の幼虫である有鉤囊虫	豚	発作、注意散漫 平衡感覚の乱れ、脳水腫	ブラジカンテルとアルベンダゾールの2剤併用か、単剤投与。支持療法として、副腎皮質ホルモンのコルチコステロイドや抗てんかん薬を使用

狂犬病	アジアとアフリカ	毎年1500万人以上	狂犬病ウイルス	哺乳類（犬、アライグマ、こもりキツネなど）	不眠、麻痺興奮状態、幻覚、過流涎、嚥下障害、恐水症	免疫グロブリンを1回と狂犬病ワクチンを14日間にわたって4回接種
包虫症	アフリカ、中東、南アメリカ、中央ヨーロッパ、中国、中央アジア、日本、北アメリカ	100万人以上	寄生蠕虫のエキノコックス属条虫	終宿主はキツネや犬、人は中間宿主	腹部や胸の痛み、不快感、嘔吐、臓器に腫瘍様病変	手術、アルベンダゾール、プラジカンテルといった駆虫薬
食物媒介吸虫類感染症	東南アジア、南米	5600万人	寄生蠕虫の吸虫	淡水巻貝が第一中間宿主。淡水魚・甲殻類などが第二中間宿主	肝管の周囲の炎症や線維化、胆管や胆嚢の炎症や線維化、黄疸	プラジカンテルとトリクラベンダゾール
風土性トレポネーマ症	アジア、アフリカ、南米、太平洋地域などの熱帯森林地域	8900万人	トレポネーマ（スピロヘータ）	人	瘤や腫物	アジスロマイシン、ペニシリンベンザチン
マイセトーマ	ベネズエラ、メキシコ、インド、イエメン、エチオピア、ソマリア、スーダン、チャド、セネガル、モーリタニアなど	不明	細菌（アクチノマイセトーマの場合）、真菌（ユーマイセトーマの場合）	知られていない	皮下の病巣が増幅、感染菌の粒子状の塊を含む滲出液を分泌する	外科手術、アミカシンとトリモキサゾールの併用、アゾール系抗真菌剤

**Table 6.** 顧みられない熱帯病

### 1.3.2 歴史

1997年にアメリカのデンバーで開催された G7 サミットにて、当時の橋本龍太郎首相は寄生虫に対する国際的対策の重要性を訴え、翌年 1998 年にイギリスのバーミンガムで開催された G8 サミットにおいて橋本龍太郎首相が中心となり、G8 各国が世界の寄生虫対策に取り組む必要性を宣言した（橋本イニシアチブ）。その後 WHO により顧みられない熱帯病が正式に定義され、NTDs 制圧・撲滅の第一歩として 2012 年 1 月に、世界製薬大手 13 社の CEO、ビル&メリンダ・ゲイツ財団、WHO、米国国際開発庁 (USAID)、英国国際開発省 (DFID)、世界銀行、そして顧みられない熱帯病の蔓延国政府は、2020 年までに NTDs のうち 10 の疾患（ギニア虫症、リンパ系フィラリア症、失明に至るトラコーマ、アフリカ睡眠病、ハンセン病、土壌伝播寄生虫症、住血吸虫症、オンコセルカ症（河川盲目症）、シャーガス病、リーシュマニア症）の制圧に向けて共闘していくという共同声明「ロンドン宣言」を発表した<sup>5)</sup>。これは、グローバルヘルス分野における世界最大の国際官民パートナーシップであり、医薬品供給、物流、開発、インフラなどにおける課題に取り組み、より効果的に NTDs 制圧を成し遂げることを目指したものである。2013 年に参加団体によって NTDs 蔓延国へ無償提供された医薬品量は、2011 年の 9.95 億人分と比較して 36%増加し、13.5 億人分に到達した。また非営利の研究開発組織である DNDi は 2003 年に設立されて以来、NTDs のための新薬、特に、最も致死率の高いアフリカ睡眠病、シャーガス病、内臓リーシュマニア症（カラア

ザール) の新しい治療薬の開発および提供に取り組んでいる<sup>6)</sup>。DNDi は、新しい治療薬の研究開発の実質的な停滞を招いていた、市場や社会政策の欠陥に対応するため創設された機関であり、世界各地の官民のパートナーと協働し、顧みられない患者のための新たな治療薬を開発している。

### 1.3.3. 日本における試み

日本においても発展途上国が抱えているこのような問題を官民の連携により主導的に解決していこうと動き出しており、2013 年に日本発の官民パートナーシップとして、公益社団法人グローバルヘルス技術振興基金 (Global Health Innovative Technology Fund, GHIT Fund) が設立された<sup>7)</sup>。これは民間企業が主体となって資金拠出パートナーとして参画している非常に画期的な取り組みである。途上国の最貧困層が必要とする医薬品・ワクチン・診断薬の研究開発・製品化に向けて、三大感染症と顧みられない熱帯病に関する日本と海外の共同研究開発プロジェクトに対して助成している。

### 1.3.4. 顧みられない熱帯病の現状

WHO は 2017 年 4 月 19 日に顧みられない熱帯病に関する国際会議をスイス・ジュネーブで開き、アフリカ睡眠病やシャーガス病などの疾患についてこれまでの成果を発表した<sup>8)</sup>。主な業績は以下の通りである。

- ・ 2015 年だけで 10 億人が少なくとも 1 つの顧みられない熱帯病 (NTDs) の治療を受けた。
- ・ 5 億 5,600 万人が、リンパ系フィラリア症 (象皮症) の予防的治療を受けた。
- ・ オンコセルカ症 (河川盲目症) の治療を受けた人は 1 億 1,400 万人を超えた。これは、治療を必要とする人々の 62% に達する。
- ・ 2016 年にメジナ虫症 (ギニア虫症) が報告されたのは、25 例であり、根絶に至りつつある。
- ・ アフリカ睡眠病の患者は、1999 年には新規患者が 37,000 人もいたが、2015 年には 3000 人で大幅に減少した。
- ・ メキシコ、モロッコ、オマーンでは、トラコーマが撲滅された。世界で、185,000 人を超えるトラコーマ患者が睫毛乱生症の手術を受け、2015 年だけで 5,600 万を超える人々が抗生物質を服用した。
- ・ リーシュマニア症は、2015 年に、インドでは小区域の 82% で、バングラデシュでは小区域の 97% で、ネパールでは 100% の区域で撲滅の目標が達成された。
- ・ 2015 年には、WHO アメリカ大陸地域で狂犬病での死亡が報告されたのは 12 人だけだった。この地域では、2015 年までに人における狂犬病を撲滅する目標をほぼ達成した。

顧みられない熱帯病に対する成果は着実に得られており、このままの対策をとっていけば 2030 年までには根絶またはほぼ根絶が可能だとの意見もある。このように、衛生環境の改善によって新規患者数の抑制および治療に関して着実な成果が得られている一方で、その治療法に未だ問題を抱える疾患としてはアフリカ睡眠病、シャーガス病、トレポネーマ症、リーシュマニア症が挙げられる。

#### 1.4 トリパノソーマ症

トリパノソーマ症とは原虫トリパノソーマによって引き起こされる感染症であり、アフリカ型である睡眠病とアメリカ型であるシャーガス病の2つのタイプがある<sup>9)</sup>。トリパノソーマは基本的には1個の核、1個のキネトプラスト（大きな1個のミトコンドリオンの中にある特有のDNA鎖の集合体）、1本の鞭毛と波動膜を有するが、発育中にそれらの位置関係や虫体の形態が変化する。代表的な形態として錘鞭毛型、上鞭毛型、前鞭毛型、無鞭毛型がある。トリパノソーマ属はすべての脊椎動物に寄生し、哺乳類に寄生するものだけでも100種類を超えるが、ヒトに病原性を示すのはアフリカに分布する2種と中南米に分布する1種である。

#### 1.5. アフリカ睡眠病<sup>9), 10)</sup>

##### 1.5.1 概要

ブルーストリパノソーマという寄生原虫種に属する2つの亜種を病原体とし、ツェツェバエに媒介されて人や動物に感染する寄生虫症である。アフリカ睡眠病は媒介するツェツェバエが生息するサハラ以南アフリカでみられ、特定の種だけが疾患を伝播する。感染流行地域では十分な衛生環境が整っておらず、住民の移動、戦争、貧困が感染を助長している。この疾患には原因寄生虫の種により2つの型がある。西アフリカ睡眠病はガンビア・トリパノソーマ *Trypanosoma brucei gambiense* が原因となる型で、アフリカ中・西部にみられ、特にコンゴ民主共和国、アンゴラ、スーダン、中央アフリカ共和国、チャド、ウガンダ北部が発症の95%以上に達する。主に人に感染し、睡眠病として報告される患者の97%を占める。感染しても、数か月から数年にわたって大きな徴候や症状が現れずに、感染し続けることがある上に、明確に症状が現れたときには、しばしば中枢神経系への影響が出るほどに進行した段階に陥っている。一方東アフリカ睡眠病はローデシア・トリパノソーマ *Trypanosoma brucei rhodesiense* が原因となり、アフリカ東・南部の13か国で見られ、とりわけウガンダ、タンザニア、マラウィ、ザンビアの4か国が発症の95%以上に達する。この型は主に野生動物や畜牛に感染する人獣共通感染症であり、人での感染報告は3%未満だが、急性症状を引き起こす。最初の徴候や症状は感染後数か月間又は数週間でみられ、この型の疾病は急速に進行して中枢神経系を侵す。動物に対して病原性をもつ他の種類や亜種のトリパノソーマ属も存在し、野生動物や家畜にトリパノソーマ症を引き起こしており、ウシではNagana病と呼ばれる。家畜動物のトリパノソーマ症は、感染が発生した農村の経済に大きな障害となる。

### 1.5.2 感染経路と生活環

主にツェツェバエに刺咬されることで感染するが、母子感染や性行為でも感染することがある。

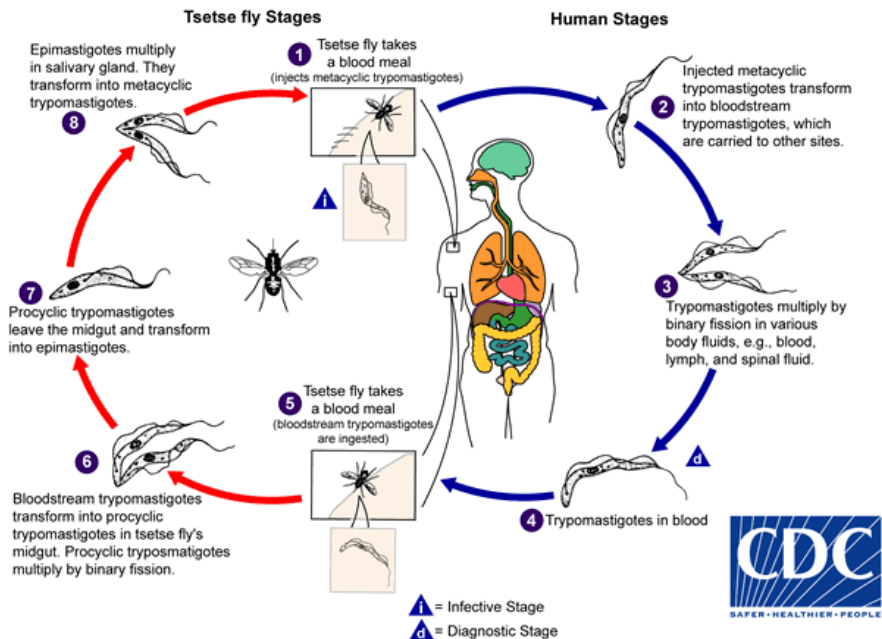


Figure 2. ブルーストリパノソーマの生活環

(Centers for Disease Control and Prevention <https://www.cdc.gov/parasites/sleepingsickness/biology.html> より)

1. 感染しているツェツェバエが哺乳類から吸血する際に、唾液とともにメタサイクリック型の原虫が皮膚に注入される。
2. 原虫は宿主体内で血流型へ変態し、リンパ系から血流へと流れ込み体中へ運ばれる。
3. 常に細胞外（血液・リンパ液・髄液などの体液中）で二分裂により増殖する。細胞内に侵入することはない。体表は変異株特異的表面糖蛋白（VSG）で覆われている。
4. 血流型原虫。
5. ツェツェバエは、吸血する際に血液中の血流型原虫を取り込むことにより感染する。
6. ツェツェバエの中腸で VSG の無いプロサイクリック型へと変態し、二分裂により増殖する。
7. 唾液腺に到達して上鞭毛型へと変態し、増殖を続ける。
8. VSG を有するメタサイクリック型へと変態する。

### 1.5.3 症状

初期症状はツェツェバエに刺された箇所に出現する皮膚病変で、虫体の増殖に伴い 3～4 cm の硬結が形成され 1～2 週間で自然治癒する。虫体が皮下組織、血液や組織間隙で増殖し始めると発熱や頭痛、関節痛といった急性期症状が始まり、ガンビア型では鎖骨上および項部リンパ節の腫脹を特徴とするウィンターボトム徴候が観測される。慢性期に至ると原虫が血液脳関門を突破して中枢神経系に侵入・増殖して髄膜脳炎を進行させる。また、各種精神障害や痙攣、睡眠障害などが進行してやがて恒常的な精神朦朧状態から昏睡に陥りやせ衰えて死亡する。ガンビア型は感染して 2～3 年の慢性経過をとるが、ローデシア型では症状は急速に進行し、感染後数週間で中枢神経系に侵入し、嗜眠状態を経ずに心筋炎などで数か

月で死亡することが多い。

#### 1.5.4 診断

ガンビア型、ローデシア型ともに血液検査が一般的。顕微鏡で虫体を確認するが、ガンビア型は末梢血液中の虫体数が少ないため腫れたリンパ節のリンパ液検査が必要となる。原虫の中樞神経系への侵入の有無によって適切な治療薬が異なるため、脳脊髄液の検査を行うことで疾患の進行段階を決定する。

#### 1.5.5 治療薬

治療薬を投与し、24 か月の治療継続を必要とし、腰椎穿刺によって脳脊髄液を採取する。感染初期で使用する薬剤は比較的安全だが、感染後期では薬剤が血液脳関門を通る必要があり、そのような薬剤は投与が複雑かつ副作用が強い。

##### ○感染初期

###### ・ペンタミジン

1940 年に発見されガンビア型に有効。副作用として腎障害、低血糖、肺炎などが知られている。

###### ・スラミン

1920 年に発見されローデシア型に有効。不快な泌尿器系の副作用やアレルギー反応が起こる可能性がある。河川盲目症を併発している場合は重篤な副作用を引き起こすため用いない。

##### ○感染後期（中樞神経期）

###### ・メラルソプロール

1949 年に発見され両方の型に有効。脳障害を引き起こす可能性があり命に関わる場合もある。耐性原虫の出現も報告されている。

###### ・エフロルニチン

1990 年に登録。ガンビア型にのみ有効。

###### ・ニフルチモックス

ガンビア型に有効。エフロルニチンと併用して使用される。副作用として食欲不振、多発性神経障害、嘔吐など。妊婦や腎臓・肝臓疾患、精神疾患のある患者には投与できない。

### 1.6 アメリカトリパノソーマ症（シャーガス病）<sup>9), 11)</sup>

#### 1.6.1 疫学

クルーズトリパノソーマという寄生原虫を病原体とし、サシガメにより媒介されてヒトや野生動物に感染する寄生虫症である。世界中で 600 万～700 万人が感染しているとみられている。主にカリブ海を除くラテンアメリカで流行しているが、近年人の往来が原因となってアメリカ、カナダ、ヨーロッパや西太平洋諸国においても感染が拡大している。病名の由来はこの疾患を発見したブラジルの医師 Carlos Ribeiro Justiniano Chagas に因んでいる。

### 1.6.2. 感染経路と生活環

吸血性のサシガメの糞尿によって感染する。この昆虫は主に夜間に眠っている人の顔を吸血しながら、クルーズトリパノソーマを含む糞をその場で排泄する（この特性から、別名 Kissing bug と呼ばれる）。無意識に傷口に触れたり眼や口に触った時に、原虫を含む排泄物が眼や口の粘膜、傷口などを通して人体に侵入し感染する。サシガメは日中は壁や天井の割れ目に潜み、夜間に人々が眠りにつくと活動を始める。屋外では、ベランダの下やコンクリートの裏、積み上がった岩や木材の中など比較的目立たない様な場所に生息している。感染源としては他に感染者からの輸血、母子感染、臓器移植が挙げられる。

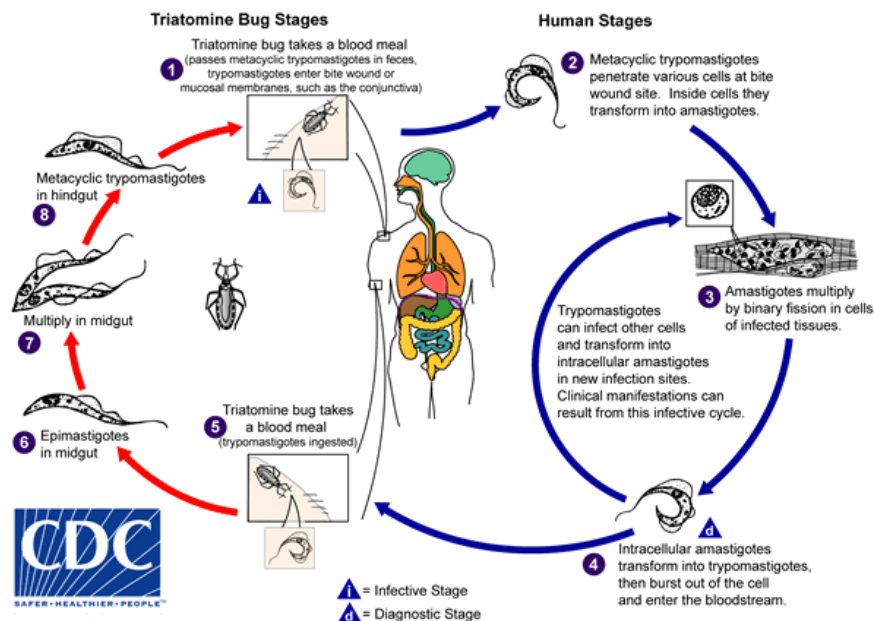


Figure 3. クルーズトリパノソーマの生活環

(Centers for Disease Control and Prevention <https://www.cdc.gov/parasites/chagas/biology.html> より)

1. サシガメが吸血とともに錘鞭毛型虫体を含む糞を皮膚上に排泄し、傷口や粘膜から体内に侵入する。
2. マクロファージなどの食細胞に侵入して無鞭毛型に変態する。
3. 無鞭毛型が2分裂して増殖する
4. 増殖した無鞭毛型は前鞭毛型から上鞭毛型を経て錘鞭毛型になって宿主細胞を破壊・脱出し、血流にのって全身を巡る一方、心筋細胞や神経細胞に侵入して再び無鞭毛型で増殖する。
5. 感染したヒトをサシガメが吸血し、錘鞭毛型を取り込む。
6. サシガメの腸管で上鞭毛型になって腸管壁に付着して2分裂で増殖し、一部が感染性のメタサイクリック錘鞭毛型になって腸壁から離れ、糞便とともに体外に排出される。

### 1.6.3 症状

急性期と慢性期の二期がある。急性期は原虫は主に血中を循環しており無症状または軽症で、発熱、頭痛、リンパ節の腫脹、疲労感、下痢といったほかの病気でもみられる症状である。皮膚から感染したときは7～10日後に赤い腫脹、硬結が出る皮膚病変（シャゴーマ）が見られるほか、眼からの感染では一側性眼窩周囲の浮腫（ロマーニャ徴候）が形成されることがあるが、数週間後に消滅して慢性期になる。急性

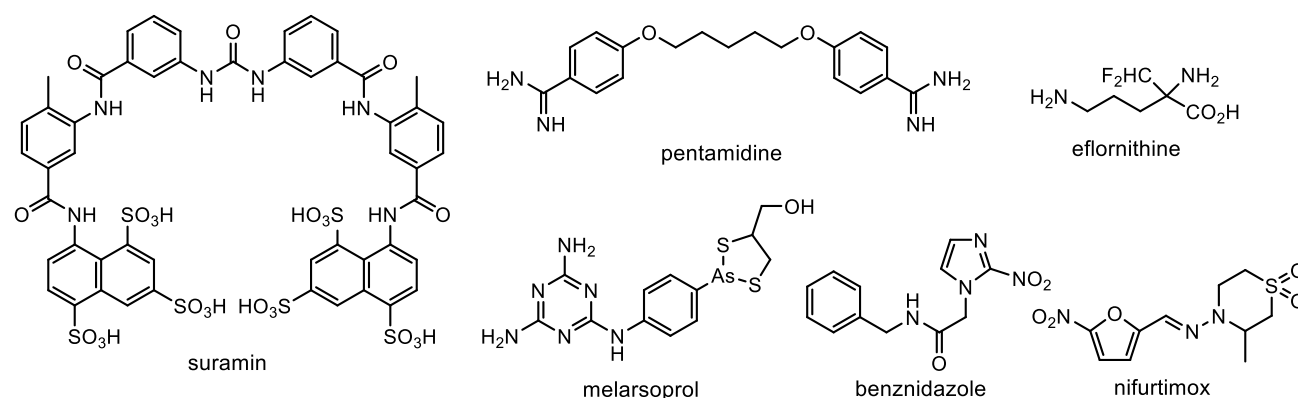
期の後何十年も何も発症しないこともあるが、慢性期になると原虫は主に心臓や消化器系の筋肉内に潜んでおり、感染者のうち 30%は心疾患（心臓肥大、心不全など）、10%は消化器疾患（食道や結腸の肥大など）を患い、死亡することがある。

#### 1.6.4 診断

急性期には顕微鏡による血液検査で原虫を確認する。慢性期になると虫体数が少ないため血液検査では診断は困難である。そのため PCR 法による検出や、未感染サシガメに吸血させて 2 週間後に腸の原虫の有無を確認する媒介体診断法、各種抗体検査を行う必要がある。

#### 1.6.5 治療薬

急性期にはベンズニダゾールとニフルチモックスが有効だが、慢性期に有効な薬剤は存在しない。いずれも妊婦や腎臓・肝臓疾患のある患者には投与できない。心臓や消化器疾患を患った場合、ペースメーカーをつけ、不整脈を抑制する薬剤を服用するというように対症療法に頼るほか無い。



**Figure 4.** トリパノソーマ症治療薬

WHO や製薬企業をはじめとした民間組織の協力により、アフリカ睡眠病とシャーガス病の感染者数の削減には一定の成果を上げている一方で、安価で安全性が高い新規治療薬の創製はあまり進んでいない。このような背景を打破する可能性のある化合物は何種類か存在するが、そのなかの一つが **actinoallolide** 類である。



## 2 Actinoallolide 類について

Actinoallolide 類は 2015 年に北里大学の太村・砂塚グループにより、希少放線菌 *Actinoallomurris fulvus* MK-10-036 より単離されたマクロライドであり、極めて強力な抗トリパノソーマ活性を有する<sup>12)</sup>。Actinoallolide の名を冠する化合物は 5 種類存在するが、そのなかでも最も強力な抗トリパノソーマ活性を有する actinoallolide A は *T. brucei. brucei* GUTat3.1 株に対して既存の治療薬である pentamidine に匹敵する活性を示すことに加えて細胞毒性も示さず、その selectivity index は pentamidine を凌ぐ (Figure 6)。構造活性相関を見てみると、脱水体である actinoallolide C および D は対応する水和体である A および B に比べて活性が減弱する。また、actinoallolide A と B および C と D を比較すると、21 位カルボニル基の還元体になると活性が減弱する。以上のことから、3 位水酸基および 21 位カルボニル基が活性発現に重要な部位であると推察される。

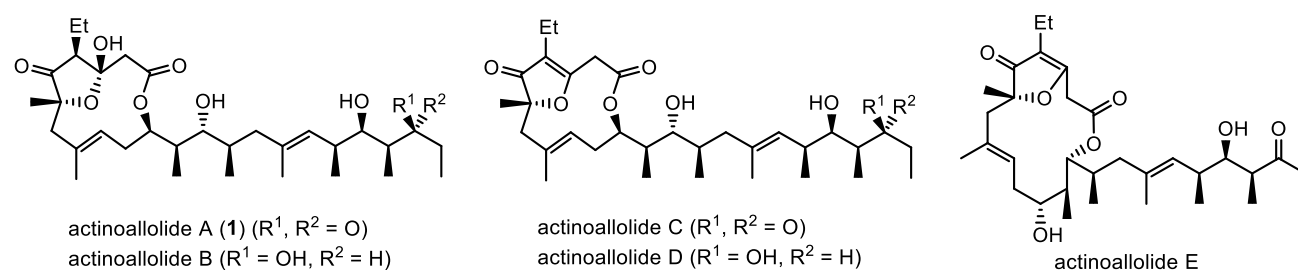
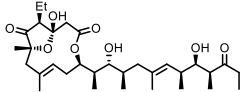
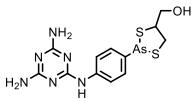
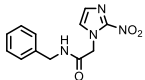


Figure 5. Actinoallolide 類

compound	structure	IC <sub>50</sub> (μg/mL)		selectivity index
		anti-trypanosomal activity against <i>T. brucei. brucei</i>	cytotoxicity in MRC-5 cells	
actinoallolide A (1)		0.0049	>100	>20408
actinoallolide B		1.01	51.8	51.3
actinoallolide C		0.11	32.4	295
actinoallolide D		0.77	16.5	21.4
actinoallolide E		0.13	4.7	36.2
pentamidine		0.0016	5.7	3614

Figure 6. *T. brucei. brucei* に対する actinoallolide 類の活性

また、actinoallolide A はアフリカ睡眠病、シャーガス病の原因寄生虫である *T. brucei rhodensiense* および *T. cruzi* に対しても活性を有する (Figure 7)。

compound	structure	anti-trypanosomal activity IC <sub>50</sub> (μg/mL)	
		<i>T. brucei rhodensiense</i>	<i>T. cruzi</i>
actinoallolide A		0.086	0.226
melarsoprol		0.002	Not tested
benznidazole		Not tested	0.418

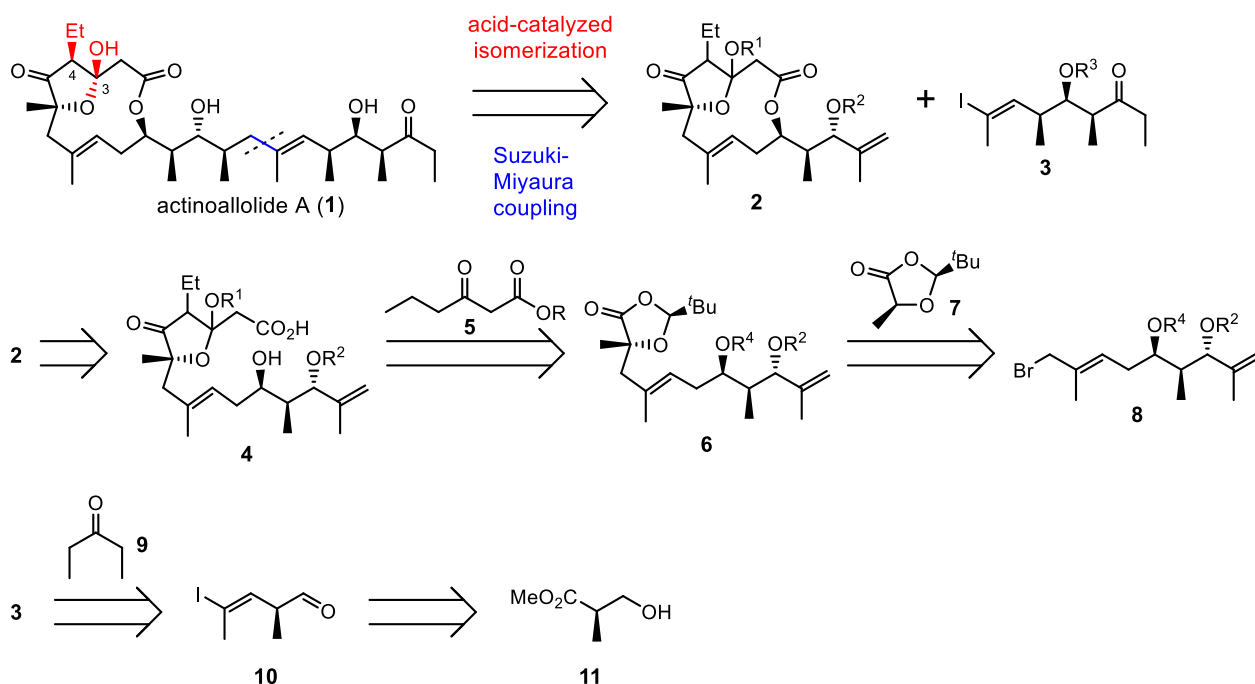
**Figure 7.** *T. brucei rhodensiense* と *T. cruzi* に対する actinoallolide A の活性

Actinoallolide A (**1**)は既存の治療薬とは構造が大きく異なっていることから、新規作用機序を有する安全性の高い抗トリパノソーマ治療薬リード化合物として期待されるが、3位水酸基が脱水しやすく活性が減弱するという点から、薬剤としての安定性には問題が残る。一方有機合成化学的観点から見ると、高度に修飾された5員環ヘミアセタール構造を内包した12員環マクロライドである**1**は挑戦するに値する合成標的と言える。

以上のように生物学および有機合成化学的にも魅力的な本化合物の全合成を達成し、構造活性相関研究へと展開することを意図して本研究に着手した。

### 3 合成計画

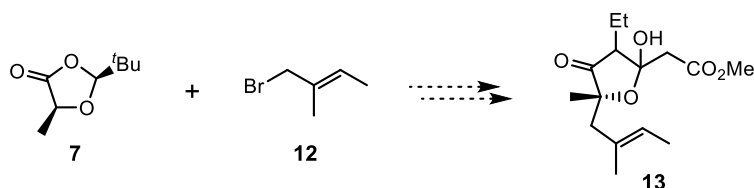
Actinoallolide A の構造的特徴として①12 員環内に不安定なヘミアセタール 5 員環構造を内包する②側鎖に連続する不斉炭素中心を有することが挙げられる。本化合物の合成にあたり、最も困難だと予想されるのは不安定な 5 員環部位の立体化学の構築であり、この部位をいつ、如何にして構築するかが鍵となる。3 位はヘミアセタール性構造および 4 位はケトンの  $\alpha$  位であるため、これら 2 つの不斉点は異性化が可能であり、天然物は最安定配置をとることで図示した構造に収束していると考えた。そのため、この部位の立体化学は合成終盤で整えることとし、左右 2 つのセグメントをカップリング反応により連結する収束的な合成経路を立案した。すなわち、左側セグメントである末端アルケンを含む 12 員環ラクトン **2** を立体選択的にヒドロホウ素化後に、右側セグメントであるヨードアルケン **3** と鈴木・宮浦カップリング反応を行って炭素結合を構築する。その後適切な酸条件に付すことでヘミアセタール構造を構築し、最安定配置に収束することで actinoallolide A が得られると予想した。左側セグメント **2** はセコ酸 **4** からのラクトン化で得られ、**4** は 5 員環ラクトン **6** に対する  $\beta$ -ケトエステル **5** のアシル化反応で、**6** は Seebach ラクトン **7** とアリル型臭化物 **8** とのアルキル化により導けると考えた。一方右側セグメント **3** はキラルなアルデヒド **10** と 3-pentanone (**9**) とのアルドール反応により得られ、**10** は市販のエステル **11** より得られると考えた。



Scheme 1. 逆合成解析

## 4 左側モデルセグメントの合成

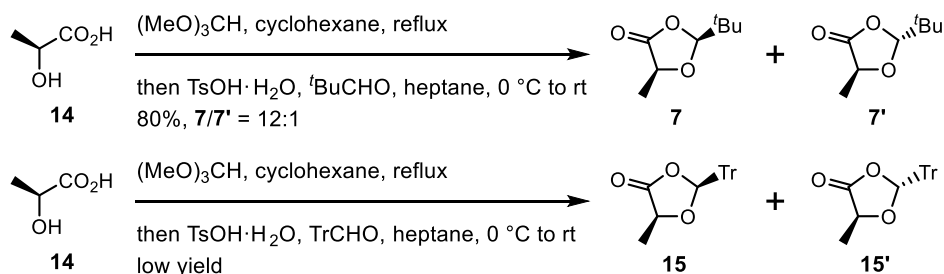
左側セグメントの合成を開始するにあたり、5 員環ヘミアセタール構造の構築に困難が予想されたため、合成経路の確立を意図してまずは簡略化したモデル化合物 **13** の合成に着手した。



Scheme 2. モデル左側セグメント合成戦略

### 4.1 Seebach ラクトン **7** の調製

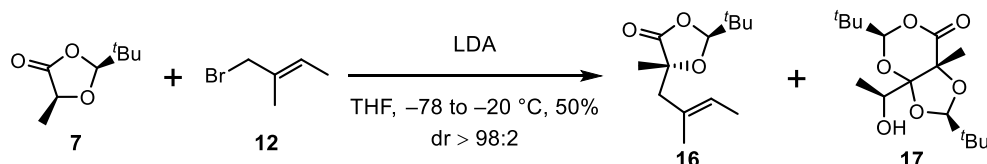
まず、文献既知である Seebach ラクトン **7**<sup>13a)</sup> の合成を行った (Scheme 3)。Seebach の原著論文に則り L-乳酸と pivalaldehyde とを TsOH・H<sub>2</sub>O 存在下加熱還流したところ、報告通りジアステレオマー比 4:1 で望むシス体 **7** が優先的に得られた。シス体 **7** とトランス体 **7'** の分離はシリカゲルカラムクロマトグラフィーでは困難であったが、ペンタンを溶媒として -20 °C で再結晶することで、望まないトランス体との分離を行うことができた。しかしながらジアステレオマー比が悪いためか再結晶は容易ではなかった。Seebach の原著論文では crude 生成物を蒸留してから再結晶を行っているが、シス体とトランス体いずれも揮発性が高く、蒸留での損失が懸念されたため、筆者はカラム精製で代用した。なお、一旦蒸留またはカラム精製しないと、結晶化は困難であった。一方 L-乳酸を一旦環状オルトエステルへと変換した後に pivalaldehyde とアセタール交換する既知の条件<sup>13b)</sup>では、ジアステレオ選択性の向上に成功した。アルデヒドを添加した後の縮合反応における温度がジアステレオ選択性の発現に重要であり、低温だと望むシス体を優先して与える一方、反応は完結せず pivalaldehyde が残存して低収率となることが判明した。ジアステレオ選択性と収率を勘案した結果、室温で縮合反応を行った後にカラム精製し、ペンタン/エーテル=20:1 溶媒に溶かし、室温から徐々に -78 °C に冷やして結晶化させ、同温度で結晶を砕いてから母液を回収するという手法で、シス体を単一異性体として得ることに成功した。なお参考文献によると、本変換反応を室温で行うとジアステレオマー比は 98:2 であると報告されていたが、何度行っても論文の再現性が取れず、ジアステレオマー比は 12:1 程度に留まった。実験のコツがあるのかもしれないがそれが何なのかは見出せていない。また、Seebach ラクトンの 'Bu 基を Tr 基にした基質であれば、結晶性が上がることに加えて揮発性が下がって取り扱いが容易になると考え、その調製も試みたが縮合反応が低収率であったため使用を断念した。



Scheme 3. Seebach ラクトン **7** の調製

### 4.2 5 員環ヘミアセタール構造の構築

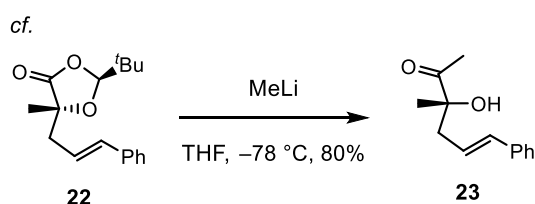
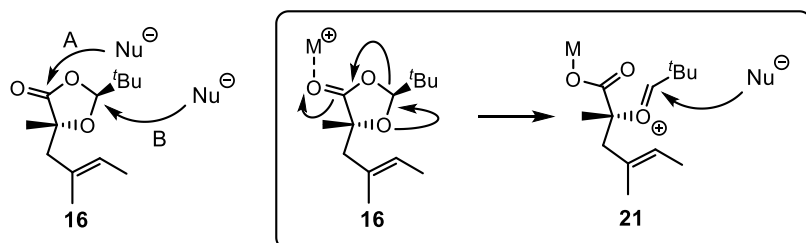
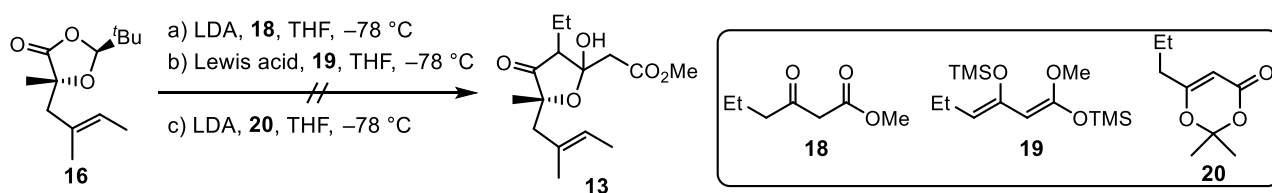
次に、得られた Seebach ラクトン **7** のアルキル化を行った (Scheme 4)。アリル型臭化物 **12** とのアルキル化を行ったところ、反応は高ジアステレオ選択的に進行して **16** が得られたものの、収率は中程度だった。生成物を解析したところ、Seebach ラクトンの自己縮合体 **17** が副生していることが判明した。Seebach の原著論文によると、自己付加体の生成は LHMDs などのジシラザン塩基を用いると抑えられると報告されている<sup>13a)</sup>。しかし、ジシラザン塩基として LHMDs、NaHMDs、KHMDs を用いたところ、本系において自己付加体の生成を抑えることはおろか、LDA を用いた場合よりも低収率となった。反応温度、濃度、反応時間など様々な条件の検討を行ったが収率の改善には至らなかった。なお、Seebach ラクトンを用いたアルキル化の最適条件については 5.2 で後述する。



Scheme 4. Seebach ラクトン **7** のアルキル化

#### 4.3 アルキル化体 **16** への C6 単位の直接的な導入

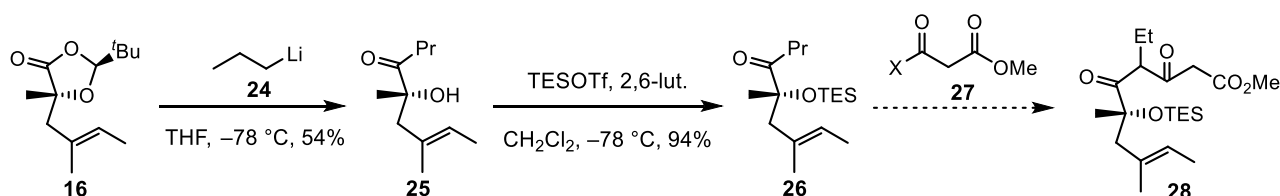
続いて、得られたアルキル化体 **16** への直接的な C6 単位の導入を検討した (Scheme 5)。まず、 $\beta$ -ケトヘキサン酸メチル **18** のジアニオンを反応させたところ、複雑な混合物を与えた。また、対応するシリルエノールエーテル **19**<sup>15)</sup> をルイス酸存在下で反応させた場合においても目的物は得られなかった。さらに、求核剤としてジオキシノン **20**<sup>16)</sup> のアニオンを用いたところ、同様に複雑な混合物を与え、望む 5 員環 **13** を得ることは出来なかった。筆者は本反応で系内が複雑化する原因を次のように考察した。**16** にはラクトン炭素とアセタール炭素の 2 か所の求電子部位が存在する。求核剤が経路 A で反応すると望む開環反応が進行するが、経路 B では望まない副生成物を与える。または、ルイス酸性が強い金属がラクトンカルボニル基に配位し、アセタール酸素からの電子の押し出しによりアセタール構造が開環して **21** のようなオキソカルベニウムイオンが部分的に生じた後に、求核付加が競合していると推察した。そこでリチウムカチオンの補足剤として、HMPA や DMPU を加えて同様の反応を行ったが、反応の改善は見られなかった。一方、嵩が小さく単純な有機金属試薬である MeLi の求核付加で **22** のような  $\alpha$ -4 置換ジオキソラノンを開環する反応は報告されている<sup>14)</sup>。このことから **18**、**19**、**20** は求核剤として大きく、経路 A での反応が起こりにくいのではないかと推察した。そのため、嵩が小さい求核剤でラクトン環を開環してから炭素鎖を伸長するルートへと変更した。



**Scheme 5.** アルキル化体 **16** への C6 単位の直接的な導入

#### 4.4 **16** への C3 単位の付加反応

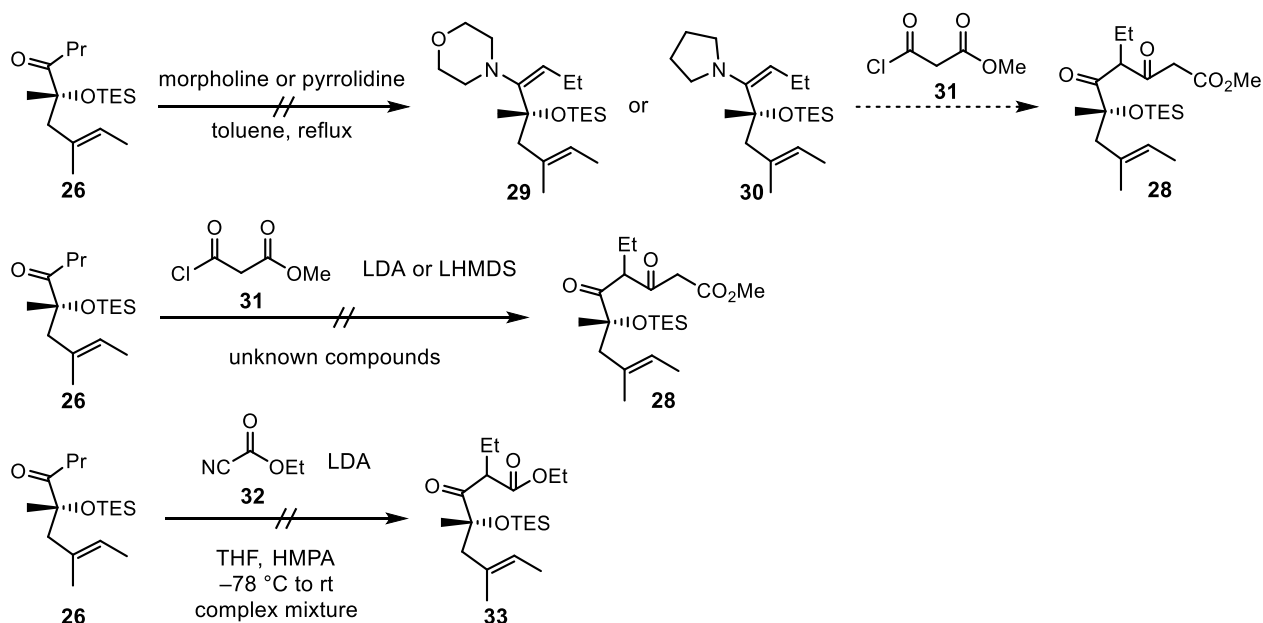
まず、調製したプロピルリチウムで **16** のラクトン環を開環してケトン **25** とした後に、第 3 級水酸基を TES 基で保護して **26** を調製した (Scheme 6)。これをマロン酸誘導体と反応させると  $\beta$ ,  $\delta$ -ジケトエステル **28** が合成できると考えた。



**Scheme 6.** **16** への C3 単位の付加反応

#### 4.5 塩基を用いた **26** の増炭反応

ケトン **26** のアシル化を種々検討した (Scheme 7)。**26** を morpholine や pyrrolidine といった第 2 級アミンと縮合させ、エナミンへ変換しようと試みたが、反応は進行しなかった。一方、ケトン **26** をエノラートへ変換し、**31** とのアシル化<sup>17)</sup>に付したところ同定不能な混合物を与えた。また、Mander 試薬 (**32**)を用いて一炭素増炭する試みも失敗した。



Scheme 7. 塩基を用いた増炭反応

#### 4.6 シリルエノールエーテルの利用

続いて対応するシリルエノールエーテルの使用を検討した (Scheme 8)。ケトン **25** を TMSOTf または TBSOTf で処理することで第 3 級水酸基およびエノールのシリル保護体 **34a**、**34b** へと変換した。これを種々ルイス酸存在下ハーフエステル **31** またはオルトエステル **35** と反応させたところ、いずれの条件においても複雑な混合物を与えた (Table 7)。Entry 9、13 ではシリルエノールエーテルと酸クロリドとの C-アシル化において有用な PFPAT<sup>18)</sup>を用いたが、改善は見られなかった。一部第 3 級水酸基のシリル基の脱保護が起きている可能性を考慮し、酸処理を行うことでシリル基を脱保護して系内の収束化を図ったが、目的物は得られなかった。オルトエステル **35** を用いた場合の副生成物の一つとして第 3 級水酸基がメチル化された **36** を同定した。以上のように、多量の副生成物が生成することから、本ルートを断念した。

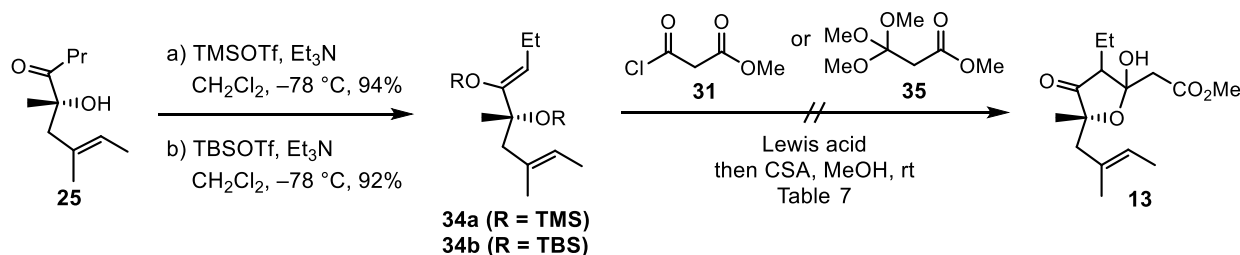
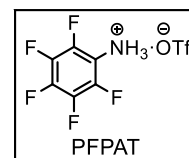
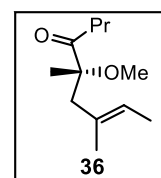


Table 7

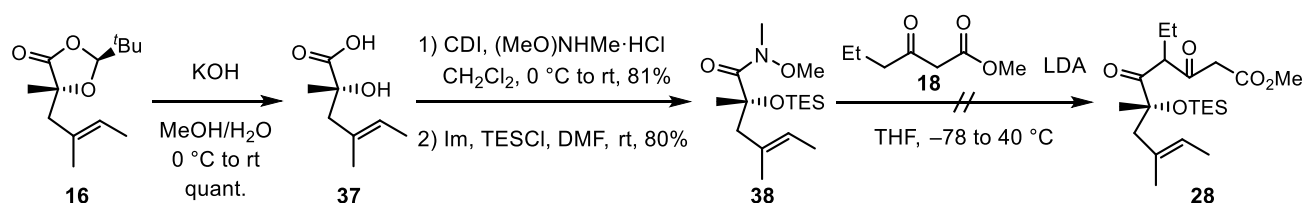
entry	silyl enol ether	electrophile	conditions	results
1	<b>34a</b>	<b>31</b>	Sn(OTf) <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78 °C to rt	complex mixtures
2			BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78 °C to rt	complex mixtures
3			TMSOTf, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78 °C to rt	complex mixtures
4			ZnCl <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C to rt	complex mixtures
5	<b>34b</b>	<b>31</b>	ZnCl <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C to rt	complex mixtures
6			Sn(OTf) <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78 °C to rt	complex mixtures
7			BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78 °C to rt	complex mixtures
8			TMSOTf, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78 °C to rt	complex mixtures
9	<b>34a</b>	<b>35</b>	PFPAT, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , rt	complex mixtures
10			BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78 °C to rt	complex mixtures
11			ZnCl <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C to rt	complex mixtures
12			ZnCl <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C to rt	complex mixtures
13	<b>34b</b>	<b>35</b>	PFPAT, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , rt	complex mixtures



Scheme 8. シリルエノールエーテルのアシル化の検討

#### 4.7 Weinreb アミド **38** への求核付加

Seebach ラクトンへの炭素求核剤の付加の後に増炭する試みは失敗したため、次に活性化エステルに対して炭素求核剤を付加するルートを検討した (Scheme 9)。ジオキサノン **16** を加水分解したところ、円滑に反応は進行してヒドロキシ酸 **37** を与えた。続いてアミンとの縮合<sup>19)</sup>と第 3 級水酸基の TES 保護を行い Weinreb アミド **38** を得た。しかしながら **38** に対し、β-ケトエステル **18** のジアニオンの求核置換反応を試みたが目的物は得られなかった。第 3 級水酸基無保護、MOM 基で保護した基質に対しても同様の変換を試みたが、目的物は得られなかった。

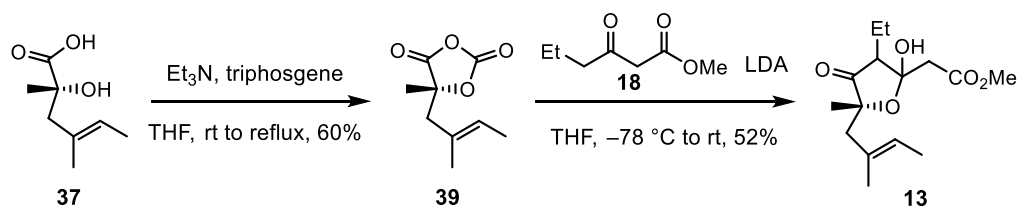


Scheme 9. Weinreb アミド **38** への求核付加反応

#### 4.8 カーボネート **39** に対する C6 単位の導入

一方ヒドロキシ酸 **37** に対しトリホスゲンを作用させたところ<sup>20)</sup>、環状カーボネート **39** が生成した (Scheme 10)。**39** に対し、β-ケトエステル **18** のジアニオンを反応させたところ、ラクトン部位の開環・脱炭酸・5 員環環化反応が一挙に進行して **13** をジアステレオ混合物で得ることに成功した。所望の **13** は得られたものの、収率が中程度であったためさらなる収率の向上を目指して別ルートの模索を行った。

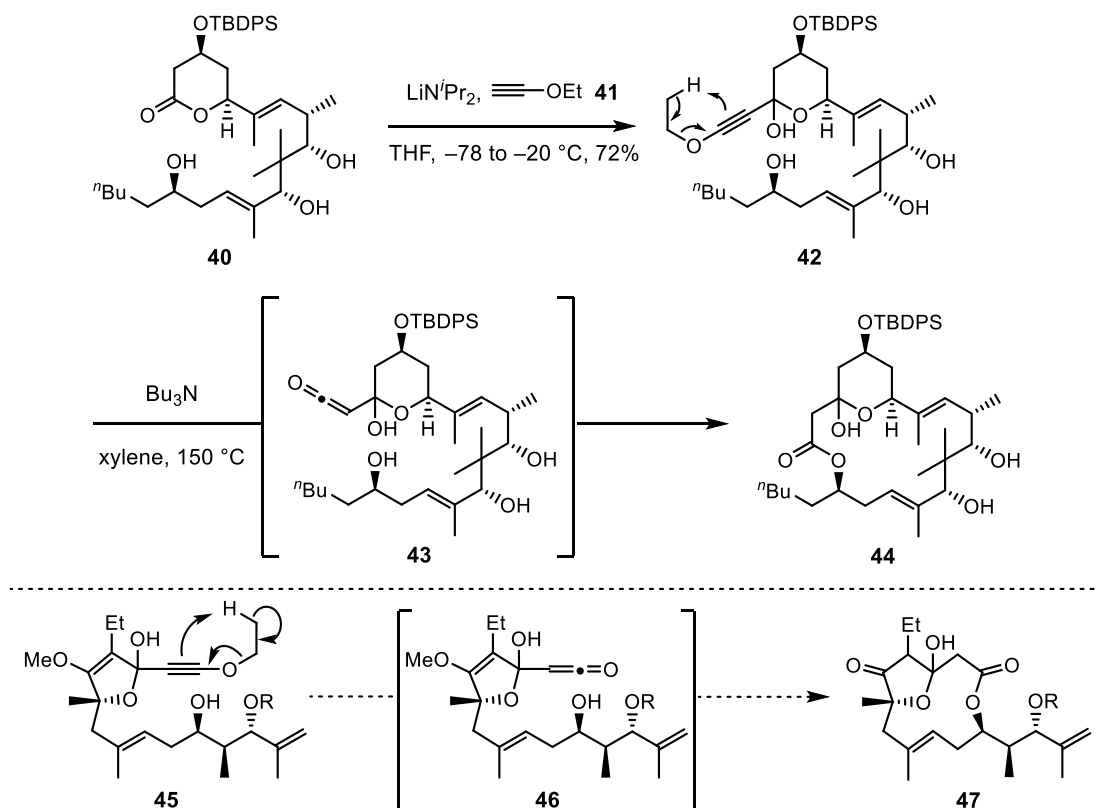




**Scheme 10.** カーボネート **39** に対する C6 単位の導入

#### 4.9 C4 単位導入ルート

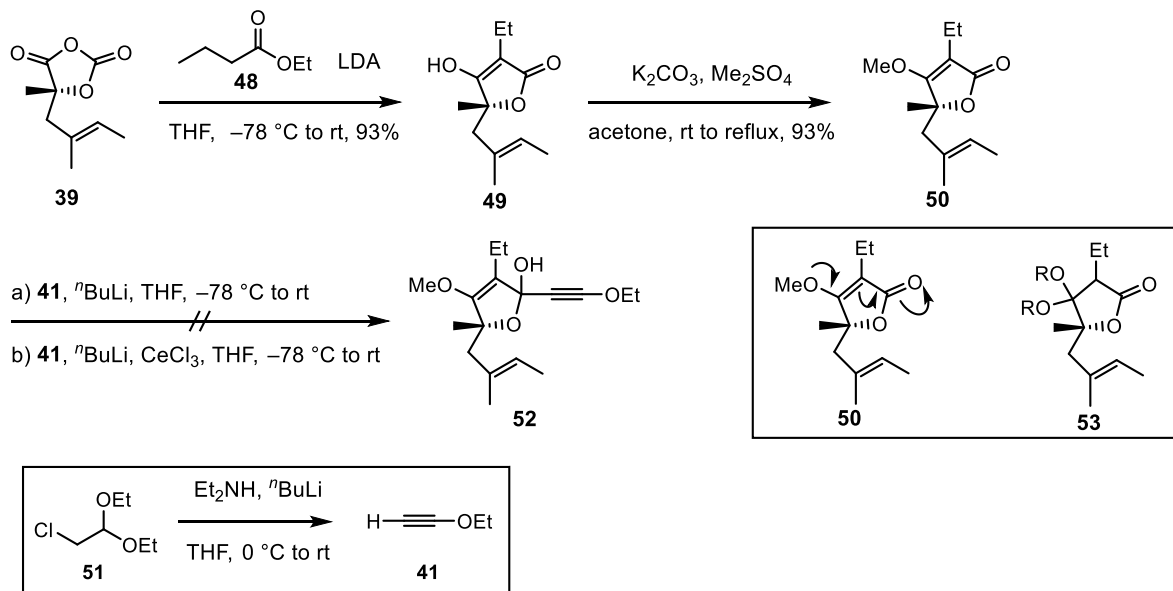
エトキシアセチレンは加熱するとエン反応が進行してケテンになることが知られている。この反応を利用し、大員環を形成した例として Jamison らの *acutiphycin* の合成が挙げられる<sup>21)</sup>。Jamison らは、ラクトン **40** に対してエトキシアセチレンを付加した後に、加熱することで **43** のようなケテンが発生し、水酸基により捕捉されることでラクトン **44** を形成した (Scheme 11)。これを参考にし、エトキシアセチレン単位を有する **45** を加熱すると **46** のようなケテンを生成し、これが分子内に存在するヒドロキシ基により補足されることで 12 員環ラクトン構造が構築できると考えた。



**Scheme 11.** Jamison らの *acutiphycin* 合成におけるラクトン化とその利用

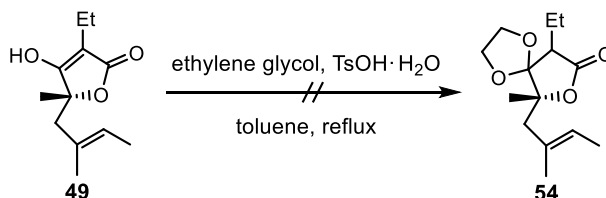
まず、カーボネート **39** に対しヘキサノ酸エチルを求核付加させ **49** を得た (Scheme 12)。続いてエノール性水酸基をメチル化して **50** とし、エトキシアセチレンのリチウムおよびセリウム体の求核付加反応を試みたが、反応は進行しなかった。これは、反応点であるラクトン炭素の電子密度がエノールエーテル酸素からの電子供与によって低下していることが原因だと考えた。そこでエノールエーテル構造ではなく、

**53** のようなアセタール構造へと変換することで共鳴構造が失われ、電子密度の低下が解消されて求核付加反応が進行すると考えた。なお、エトキシアセチレンは市販されてもいるが chloroacetaldehyde diethyl acetal (**51**)から調製することも可能であり<sup>22)</sup>、蒸留で精製する。もしくは系内で発生したエトキシアセチリドはそのまま試薬として求核付加に用いることも可能である。



**Scheme 12.** ラクトンに対するエトキシアセチレンの付加

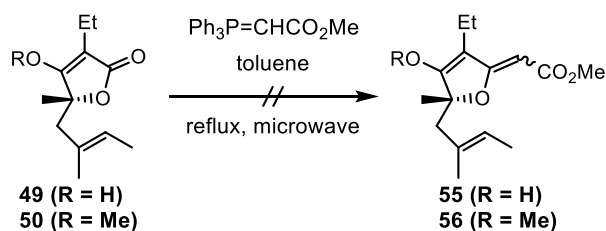
しかし、**49** のアセタール保護は進行せず、原料を回収するのみとなった (Scheme 13)。



**Scheme 13.** **49** のアセタール保護の試み

一般的にラクトンに対して安定イリドを付加させることは困難であるが、マイクロ波照射下だと本反応を行うことができるという文献<sup>23)</sup>を参考に、**49** または **50** に対しマイクロ波照射下安定イリドを反応させて Wittig 反応を試みたが、反応は進行しなかった (Scheme 14)。

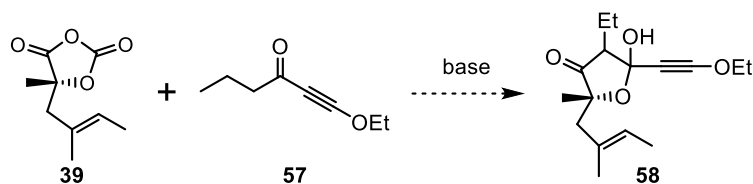
以上 C4 単位を導入した後の官能基変換について述べてきたが、所望の化合物を得ることは出来なかったため本ルートを保留とした。



**Scheme 14.** ラクトンに対する Wittig 反応

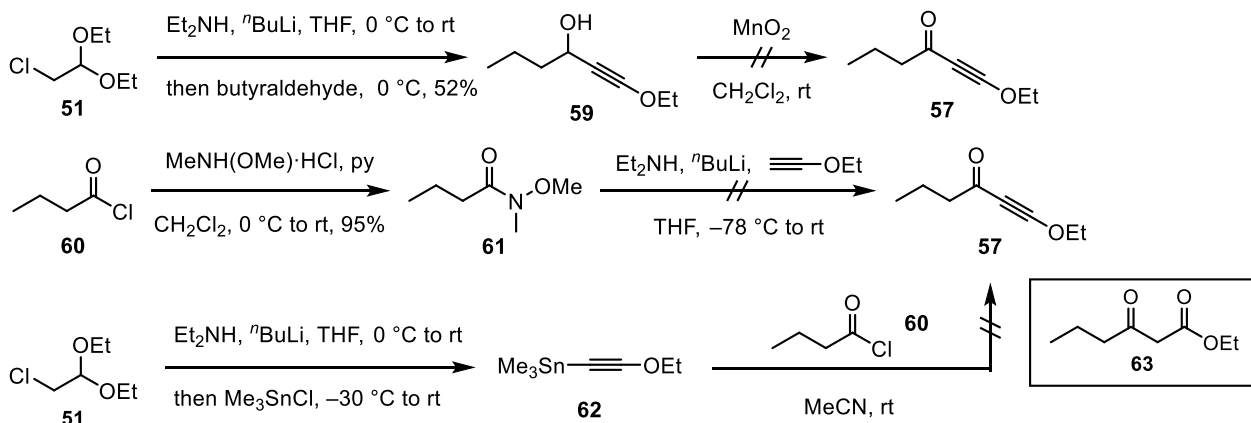
#### 4.10 イノン経由ルート

次にカーボネート **39** に対するイノン **57** の Claisen 縮合反応により環化前駆体 **58** を合成するルートを立案した (Scheme 15)。



Scheme 15. イノンの Claisen 縮合反応

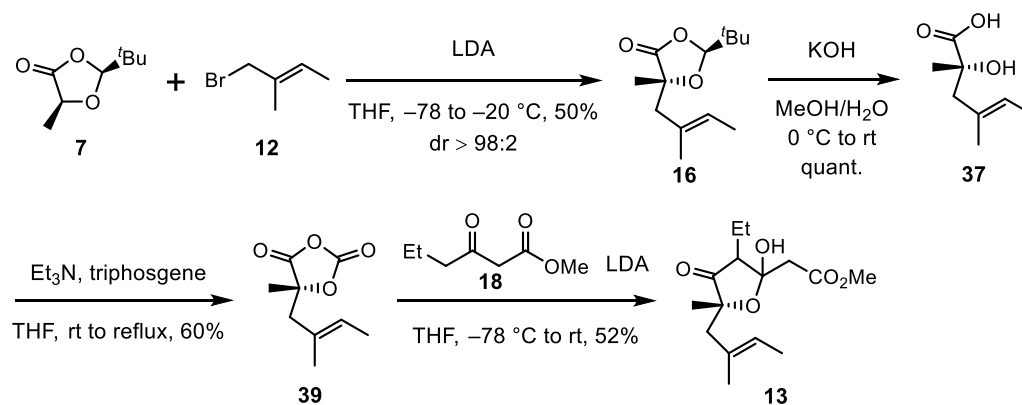
系内調製したエトキシアセチリドのブチルアルデヒドへの付加は中程度の収率で進行して **59** を与えたものの、続く二酸化マンガンによる酸化は進行しなかった (Scheme 16)。一方 Weinreb アミド **61** へのエトキシアセチレンの付加においては、後処理で水が Michael 付加して  $\beta$ -ケトエチルエステル **63** が得られた。またスズ化合物 **62**<sup>24)</sup>の酸クロリド **60** への付加においても所望のイノン **57** を得ることは出来なかったため、エトキシアセチレンの付加を行う本ルートを断念した。



Scheme 16. イノン経由ルート

#### 4.11 左側セグメントモデル合成の小括

以上 5 員環部位構築の検討を行ったが、4.8 を改良した合成ルートを確認することはかなわなかったため、カーボネートへの  $\beta$ -ケトエステルによる求核アシル置換反応を最適ルートとした。モデル化合物で確立した合成ルートを以下に示す。



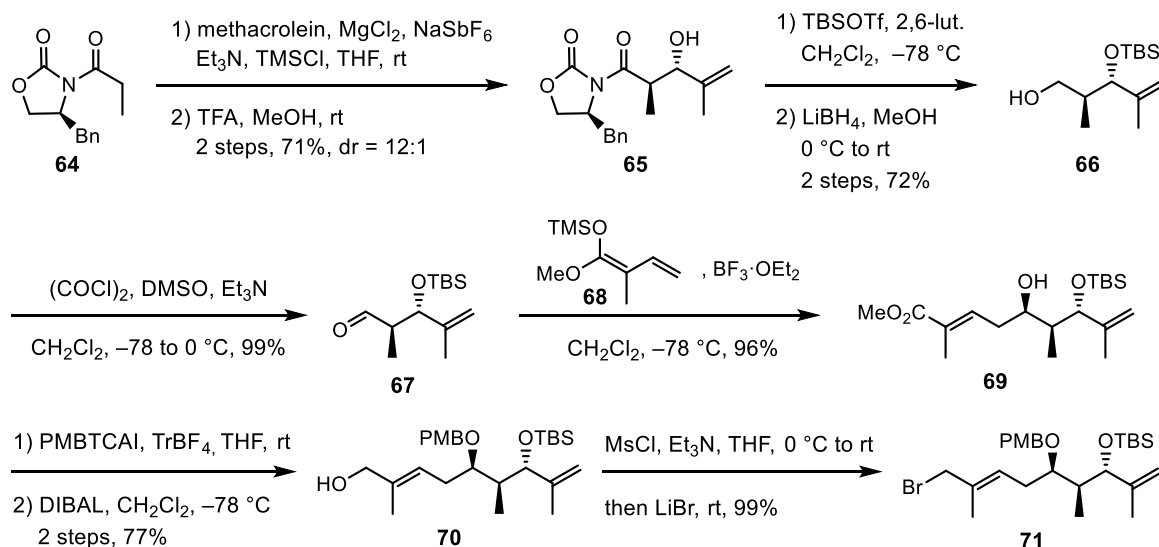
**Scheme 17.** 左側セグメントモデルの合成経路

## 5 左側セグメントの本合成

モデル基質での合成が完了したため、本基質での合成を行った。

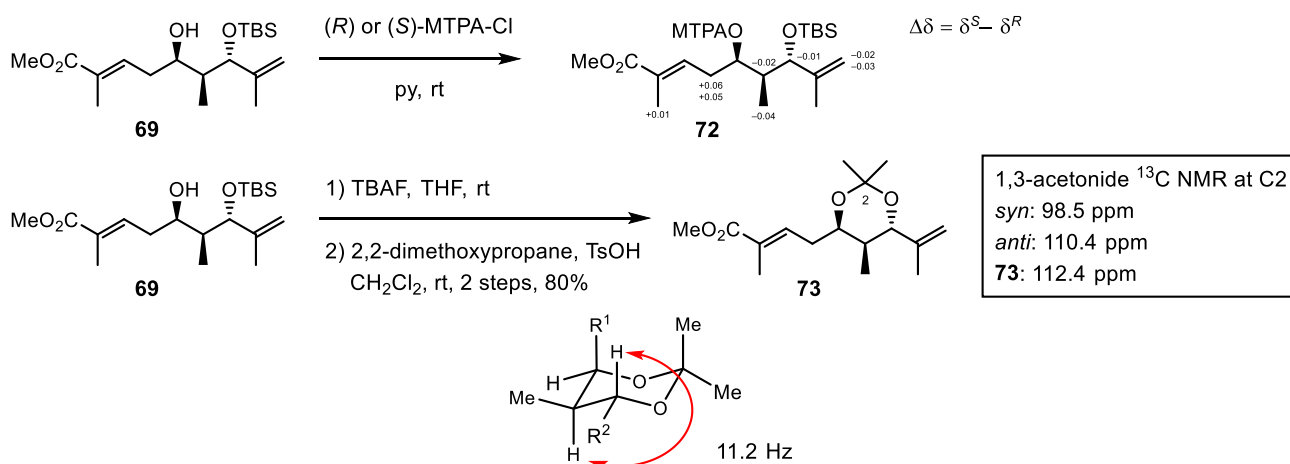
### 5.1 アリル型臭化物 **71** の合成

まず、アリル型臭化物 **71** の合成を行った (Scheme 18)。オキサゾリジノン誘導体 **64** を methacrolein との Evans アンチアルドール反応に付し、ジアステレオマー比 12:1 で望む既知のアンチアルドール体 **65** を得た<sup>25)</sup>。生じたジアステレオマーをシリカゲルカラムで分離した後に、第2級水酸基を TBS 基で保護して不斉補助基を還元的に除去し、Swern 酸化<sup>26)</sup>することでアルデヒド **67** を調製した。続いて **67** とシリルエノールエーテル **68** との向山アルドール反応<sup>27)</sup>により単一異性体で **69** を得た。本反応で用いたシリルエノールエーテル **68** はチグリン酸メチルより調製しているが、crude で十分な純度であったため、精製せずにそのまま反応に用いている。なお、**68** を蒸留する際は 70 °C 以上に加温すると 1,5-シリル転位生成物が生じるため、できるだけ低温で蒸留するほうがよいと報告されており<sup>15)</sup>、高温で蒸留すると実際に転位物が得られた。続いて TrBF<sub>4</sub> および PMB トリクロロイミデートを用いて第2級水酸基を PMB 保護した<sup>28)</sup>。本 PMB 保護反応においては PMB トリクロロイミデート由来の副生物が多量に生成するが、それらと PMB 保護体をカラムで分離することが困難であったため、複製するアミドをろ過した後に crude で次の反応に用いている。なお、酸触媒として CSA、TsOH、TfOH、La(OTf)<sub>3</sub> などを検討したが原料が消失しないか、もしくは反応時間が長く、最も良好な結果が得られたのが TrBF<sub>4</sub> であった。得られた PMB 保護体のエステル部位を DIBAL で還元して不飽和アルコール **70** とし、メシル化と続く臭素化を one-pot で行うことで<sup>29)</sup>アリル型臭化物 **71** を得た。



Scheme 18. アリル型臭化物 **71** の調製

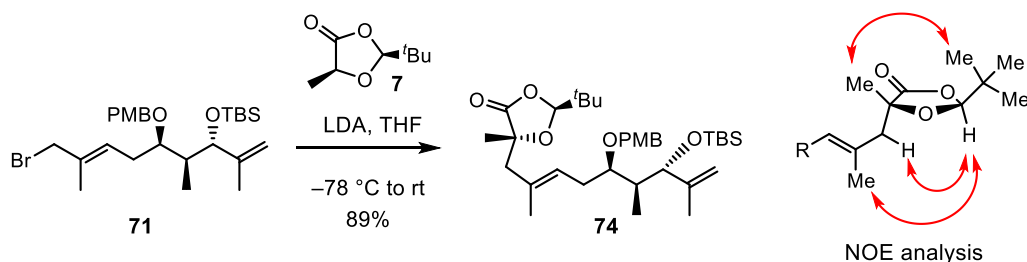
なお **69** の水酸基の立体化学は対応する MTPA エステル **72** へと変換して確認し、Me 基と OTBS 基の立体化学は対応するジオールのアセトナイドに変換して確認した<sup>30)</sup> (Scheme 19)。一般的に 1,3-ジオールのアセトナイドの2位炭素の <sup>13</sup>C NMR におけるケミカルシフト値から、*syn*-ジオールと *anti*-ジオールの区別が可能である。シン体は 98.5 ppm 付近の値を、アンチ体は 110.4 ppm 付近の値を示し、**73** は 112.4 ppm であることから、その立体配座は *anti* であると判断した。



**Scheme 19.** 立体化学の確認

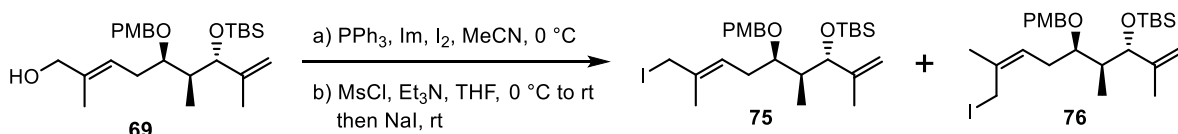
## 5.2 Seebach ラクトンと **71** のアルキル化の検討

続いて得られたアリル型臭化物 **71** と Seebach ラクトン **7** のアルキル化を行った (Scheme 20)。モデル基質を用いた場合に、原料であるアリル型臭化物とのアルキル化に先行して **7** の自己付加体が生成することが問題となった。そこで温度や当量を検討した結果、**7** および塩基を過剰量用いることで臭化物 **71** を完全に反応させ、アルキル化体を収率良く得ることに成功した。本反応においては  $-78^\circ\text{C}$  でエノラートを発生させているが、さらに低温で行えば過剰量のラクトンと塩基を用いなくてもよいと予想している。小過剰量 (1.2 当量) の **7** と塩基を用いた条件でも同様な収率でアルキル化体を得ることに成功したが、反応の制御が非常に難しいため、最低 2 当量以上のラクトンと塩基を用いるほうが再現性良くアルキル化体を得ることが出来る。なお、**7** の自己縮合体もやはり生成し、TLC 上でスポットは非常に近接しているものの、カラムにて **74** との分離は可能である。なお、生じた四置換炭素の立体化学は NOE 相関から確認した。



**Scheme 20.** Seebach ラクトン **7** とアリル型臭化物 **71** のアルキル化

また、別途アリルヨードの使用も検討した (Scheme 21)。不飽和アルコール体 **69** の Appel 反応またはメシル化、続くヨウ素化で **75** の調製を試みたところ、*E*、*Z*-異性体が生じたことに加えカラムによる分離は困難だった。そのため、アリルヨードではなく、ブロミド **71** を用いた。



**Scheme 21.** ビニルヨードの調製

### 5.3 環状カーボネート **79** への変換

得られたアルキル化体 **74** を塩基性条件下加水分解することでヒドロキシ酸 **77** を得た。続いて **77** の環状カーボネートへの変換を検討した (Scheme 22)。まず、triphosgene を作用させたところ、望むカーボネート **79** はわずかししか得られず、驚くべきことにメチルケトン **80** が優先して得られた (entry 1)。反応温度の検討 (entry 2, 3) や、triphosgene に代わり diphosgene を用いた (entry 4) がいずれの条件においても所望のカーボネート **79** は殆ど得られず、**80** が優先して得られた。この結果は想定外であり、モデル基質の場合と異なりメチルケトン **80** が優先的に得られた理由を以下のように考察した (Scheme 23)。まず **77** のカルボン酸部位が triphosgene と反応して活性化エステル **81** が形成される。その後第3級水酸基が青矢印で示すように求核攻撃してホスゲンが脱離すると望む環状カーボネート **79** が得られる。一方本基質では側鎖部位がモデル基質の場合と比べて長くかさ高くなっているため、炭素への求核攻撃で生じる四面体中間体 **82** の立体反発が大きくなる。そのため、酸素の求核攻撃と競合して赤矢印で示すように酸素原子から電子の押し出しが起こり一酸化炭素と二酸化炭素、ホスゲンと塩化水素というガス四成分が脱離することでメチルケトン **80** が得られたと考えた。種々反応剤を検討し、CDI (entry 6~8)、*p*-nitrophenyl chloroformate (entry 9) を用いたところ、メチルケトン **80** の生成を抑えることは出来たものの、おそらく活性化エステルで停止するために目的物は得られなかった。シリルエステルを経由した後に triphosgene を用いた環化も試したが複雑な混合物を与えた (entry 10, 11)。また、カーボネートの形成ではなくヘキサフルオロアセトンとのアセタール形成<sup>31)</sup>を試みたが反応は進行しなかった (entry 12)。以上当量や温度、求電子剤を種々検討したが望む化合物を優先的に得ることは出来なかったため、環状求電子剤への変換は保留とした。

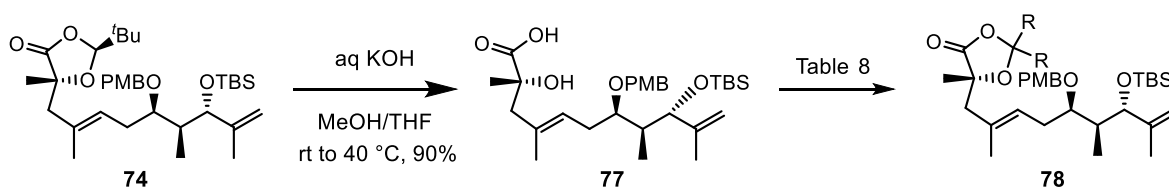
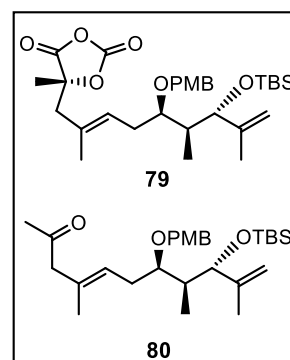
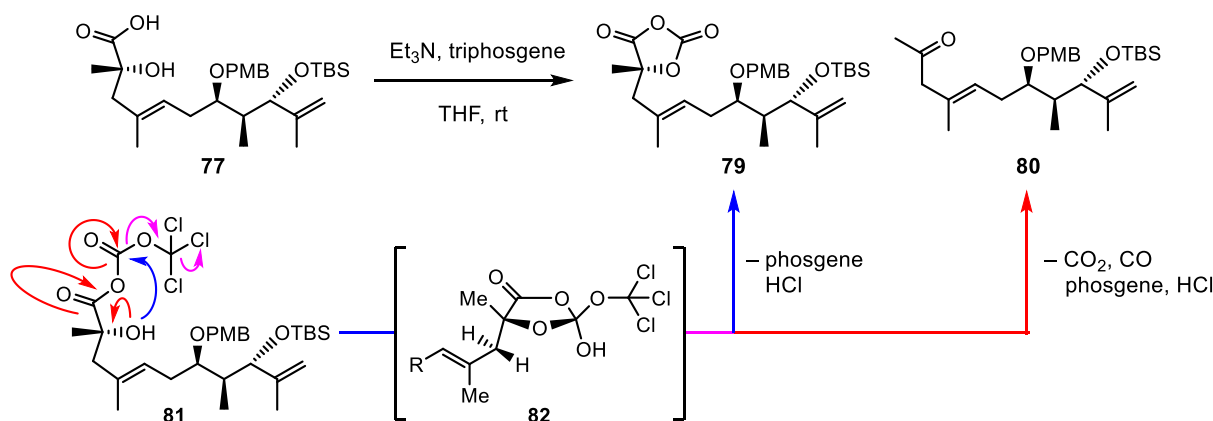


Table 8

enty	R	conditions	results
1		triphosgene, Et <sub>3</sub> N, THF, 0 °C to rt	<b>79</b> (10%) + <b>80</b> (60%)
2		triphosgene, Et <sub>3</sub> N, -40 °C	<b>77</b> + <b>79</b> + <b>80</b>
3		triphosgene, Et <sub>3</sub> N, reflux	<b>80</b>
4		diphosgene, Et <sub>3</sub> N, THF, 0 °C to reflux	<b>79</b> (trace) + <b>80</b>
5		diphosgene, activated charcoal, THF, rt to reflux	<b>80</b>
6	O	CDI, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , rt to reflux	<b>79</b> (trace)
7		CDI, toluene, rt to reflux	<b>79</b> (trace)
8		CDI, toluene, reflux, then CSA, reflux	<b>79</b> (trace)
9		<i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCOCI, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , rt to reflux	complex mixtures
10		Et <sub>3</sub> N, TBSCl, THF, rt, then triphosgene	complex mixtures
11		Et <sub>3</sub> N, TMSCl, THF, rt, then triphosgene	complex mixtures
12	CF <sub>3</sub>	(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO, DMSO, rt	no reaction



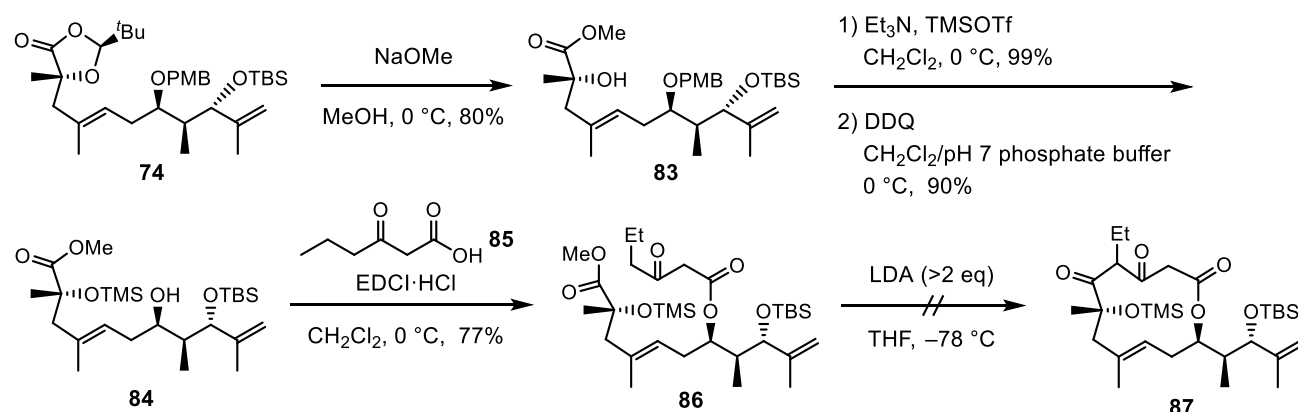
Scheme 22. 環状求電子剤への変換の検討



Scheme 23. 79 および 80 生成機構

#### 5.4 分子内 Claisen 縮合

環状求電子剤への求核置換ルートが失敗したため、次に鎖状求電子剤への求核置換ルートを検討した。アルキル化体 **74** を加メタノール分解してメチルエステル **83** とし、生じた第3級水酸基を TMS 保護した後に PMB 基を脱保護してアルコール **84** を得た (Scheme 24)。これを  $\beta$ -ケトヘキサン酸 **85** と縮合して **86** とし、2 当量以上の塩基を作用させて分子内 Claisen 縮合反応を行うことでラクトン **87** を得ようとしたが、反応は進行しなかった。これは **86** において分子内求核置換反応が起こる立体配座をとりにくいと考察している。



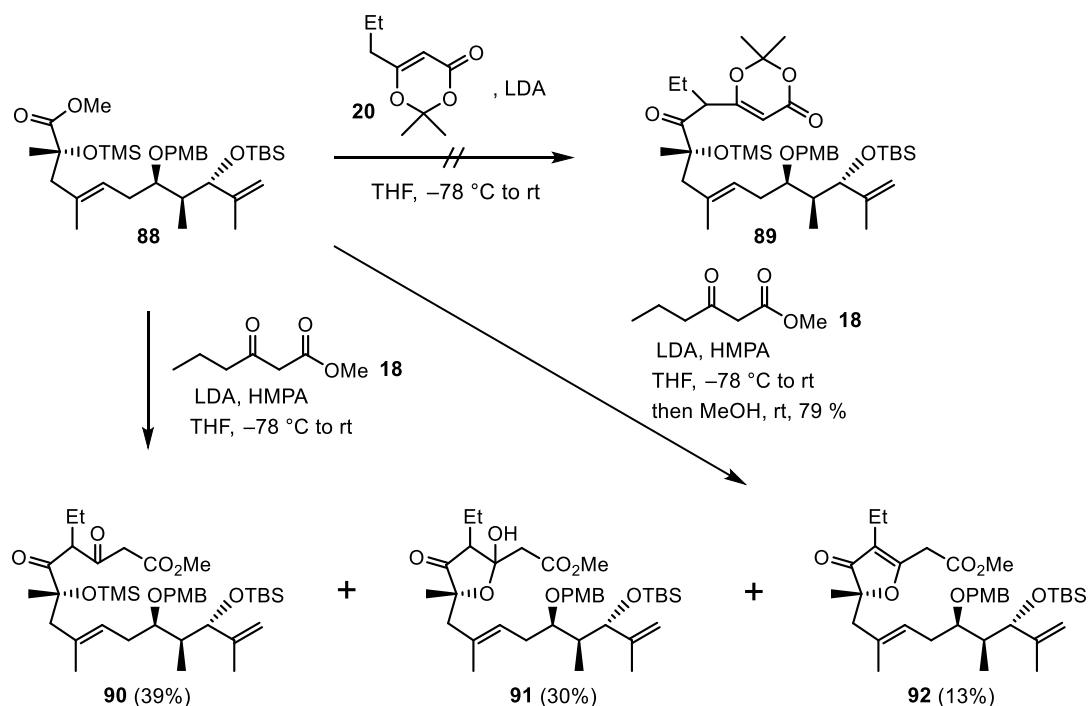
Scheme 24. 分子内 Claisen 縮合

#### 5.5 分子間 Claisen 縮合

$\beta$ -ケトエステルの分子内 Claisen 縮合反応は進行しなかったため、次に分子間 Claisen 縮合反応を試みた (Scheme 25)。メチルエステル **88** に対し、ジオキシノン **20** のアニオンの求核置換反応を試したところ、反応は進行しなかった。一方  $\beta$ -ケトメチルエステル **18** のジアニオンと **88** との Claisen 縮合を行ったところ、 $\beta$ ,  $\delta$ -ジケトエステル **90**、5 員環ヘミアセタール **91**、5 員環エノン **92** の3つの化合物を与えた。本反応では、**90** の TMS 基が外れ、ケトンへの環化反応が起きればヘミアセタール体 **91** が、さらに脱水反応が進行すればエノン体 **92** が得られることから、**92** への収束が可能だと考えた。そこで原料メチルエステルの消失を TLC 上で確認した後に、過剰量のメタノールを加えたところ、**90** と **91** はエノン体に収束することを見出した。当初はヘミアセタール体 **91** を後の変換に用いる予定であったが、エノン体を収束することを見出した。



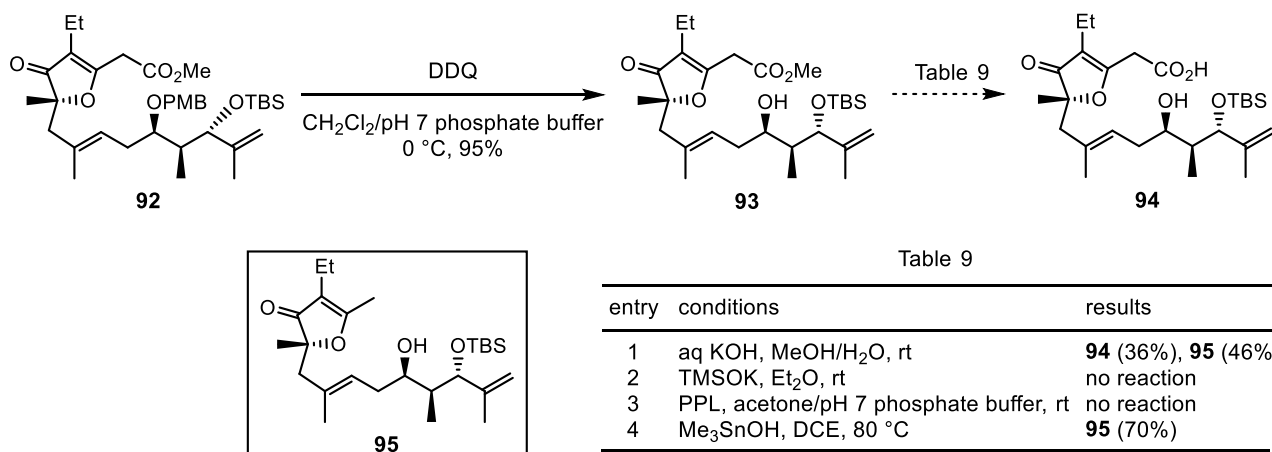
率よく得ることに成功したため、後にエノン部位の水和を行うことで当該ヘミアセタール構造を構築することにした。なお意外なことに、**88** のように  $\alpha$  位に 4 置換炭素有するエステルに対する  $\beta$ -ケトエステルの Claisen 縮合の例は少なく、 $\alpha$  位に酸素官能基を有する基質に限定すると僅か 3 例しか無い<sup>32)</sup>。



Scheme 25. 分子間 Claisen 縮合

## 5.6 5 員環エノンのセコ酸への変換

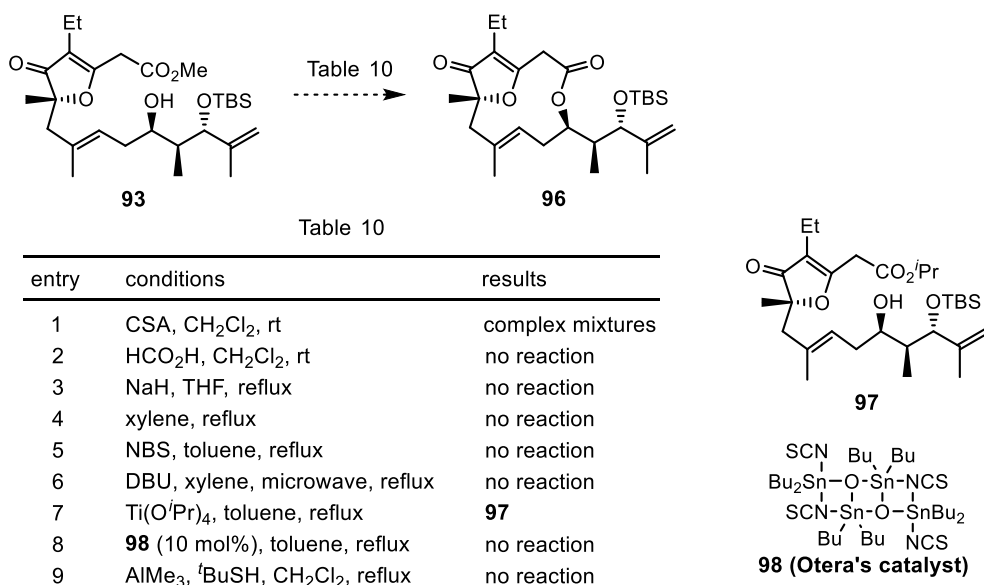
ラクトン化の手法は多数報告されている<sup>33)</sup>が、まずは活性化エステルを経由する手法をとることにした。メチルエステル **92** の PMB 基を脱保護して **93** を得た (Scheme 26)。続いて **93** のメチルエステル部位のカルボン酸への変換を試みた。まず、塩基性条件で加水分解反応を行ったところ、所望のセコ酸 **94** に加えて一炭素減炭した **95** が得られた (entry 1)。これは、中間体として生じたカルボキシラートイオンからエノンに電子が流れることにより脱炭酸反応が進行したためだと考えられる。そこでメチルエステルを温和にカルボン酸に変換する手法を文献調査し、entry 2 から 4 に示す条件を行った。TMSOK<sup>34)</sup>、酵素<sup>35)</sup>を用いたところ反応は進行しなかった (entry 2、3)。中性条件下カルボン酸への変換が可能である  $\text{Me}_3\text{SnOH}$ <sup>36)</sup>を用いたところ、期待に反して脱炭酸体 **95** が得られた (entry 4)。以上の結果よりメチルエステル **93** のセコ酸への変換は困難であり、セコ酸 **94** は塩基、熱的条件において容易に脱炭酸反応が進行することが判明した。そのためセコ酸を経由するのではなく、**93** の分子内トランスエステル化によりラクトン環形成が行えないかと考えた。



**Scheme 26.** エノン体 **93** のカルボン酸への変換

### 5.7 エノン **93** のトランスエステル化

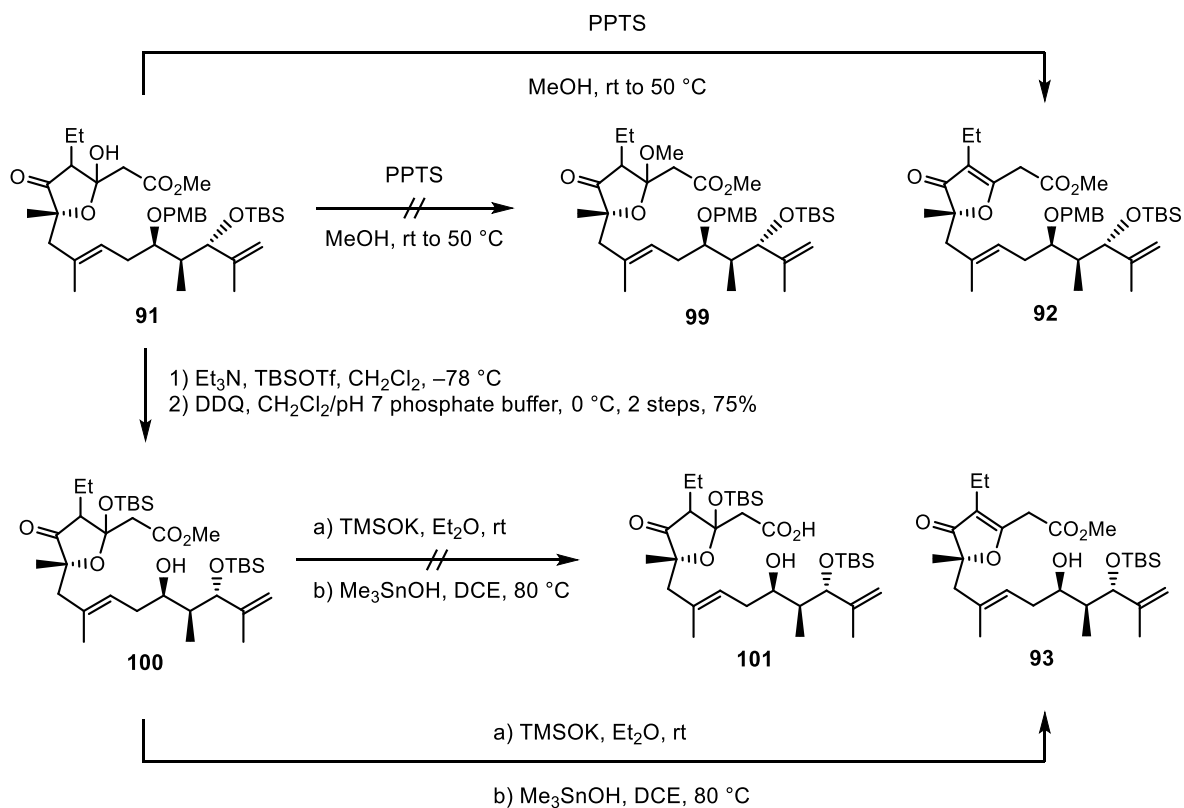
一般的にトランスエステル化は酸、塩基、ルイス酸を用いて行うため種々条件を検討した (Scheme 27)。まず酸を用いたところ<sup>37)</sup>、強い酸だと TBS 基の脱保護に伴う副反応が併発し (entry 1)、弱い酸だと反応は進行しなかった (entry 2)。次に、塩基として水素化ナトリウムを用いたが<sup>38)</sup>、反応は進行しなかった (entry 3)。続いてケテンの生成を伴うエステル化条件<sup>39)</sup>を試したが反応は進行しなかった (entry 4~6)。ルイス酸を用いたトランスエステル化では、Ti(O<sup>*i*</sup>Pr)<sub>4</sub><sup>40)</sup>を用いた場合にイソプロポキシ基とのエステル交換反応が進行するのみであり (entry 7)、大寺触媒 (**98**)<sup>41)</sup>を用いたところ反応は進行しなかった (entry 8)。また、チオエステルへ変換して<sup>42)</sup>トランスラクトン化を行おうとしたが、チオエステルへの変換は進行しなかった (entry 9)。トランスエステル化によるラクトン形成は困難だと判断し、エノン体 **93** の使用を断念した。



**Scheme 27.** エノン **93** のトランスエステル化

## 5.8 5員環ヘミアセタールの使用

次に5員環ヘミアセタール **91** の変換を試みた (Scheme 28)。まず PPTS を酸触媒として、メチルアセタール **99** への変換を試みたところ、室温では反応は進行せず、加温するとエノン **92** が得られた。一方 **91** のヘミアセタール性水酸基の TBS 保護は円滑に進行し、続いて PMB 基を脱保護することで **100** を得た。次にメチルエステル部位をカルボン酸へと変換すべく、TMSOK を用いたところ **101** は得られず、エノン **93** を与えた。また、 $\text{Me}_3\text{SnOH}$  を用いてもエノン **93** が得られ、長時間反応させるとやはり脱炭酸が進行した。アセタール構造を有する基質においては、アセタール部位の脱離反応によりエノン体を容易に生成することから本ルートを保留とした。



Scheme 28. 5員環ヘミアセタールの使用

## 5.9 $\beta$ , $\delta$ -ジケトエステルの使用

Claisen 縮合で得られた化合物のうち、最後に  $\beta$ ,  $\delta$ -ジケトエステル変換を試みた (Scheme 29)。**90** の PMB 基を脱保護し、**102** を得た。続いてメチルエステル部位のカルボン酸への変換を検討した。加水分解条件では複雑な混合物を与え (entry 1、2)、酵素 (entry 3)、TMSOK (entry 4) を用いる条件では反応は進行しなかった。また、 $\text{Me}_3\text{SnOH}$  を用いたところ、ジケトエステルでも同様に脱炭酸反応が進行し **104** を与えた (entry 5)。

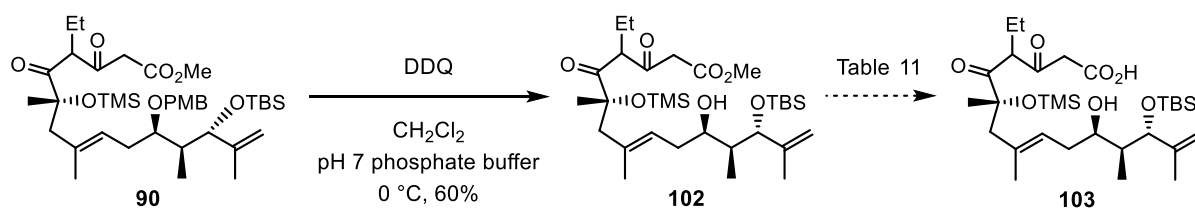
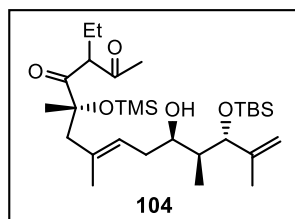


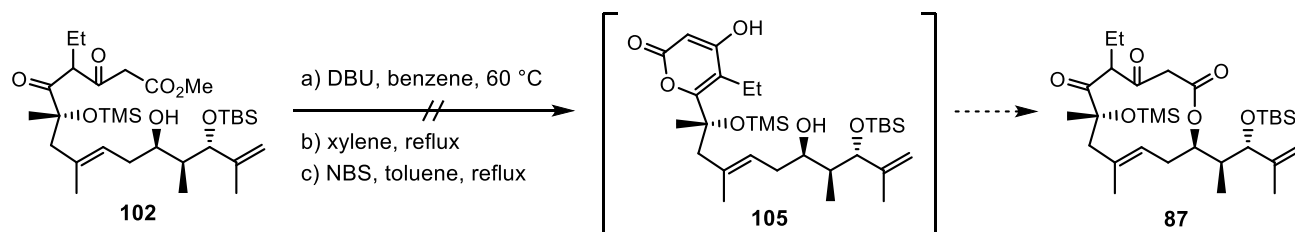
Table 11



entry	conditions	results
1	LiOH·H <sub>2</sub> O, THF/MeOH/H <sub>2</sub> O, 0 °C to rt	complex mixture
2	KOH, THF/MeOH/H <sub>2</sub> O, 0 °C to rt	complex mixture
3	PPL, acetone/pH 7 phosphate buffer, rt	no reaction
4	TMSOK, Et <sub>2</sub> O, rt	no reaction
5	Me <sub>3</sub> SnOH, DCE, reflux	<b>104</b>

**Scheme 29.** β, δ-ジケトエステルのカルボン酸への変換の検討

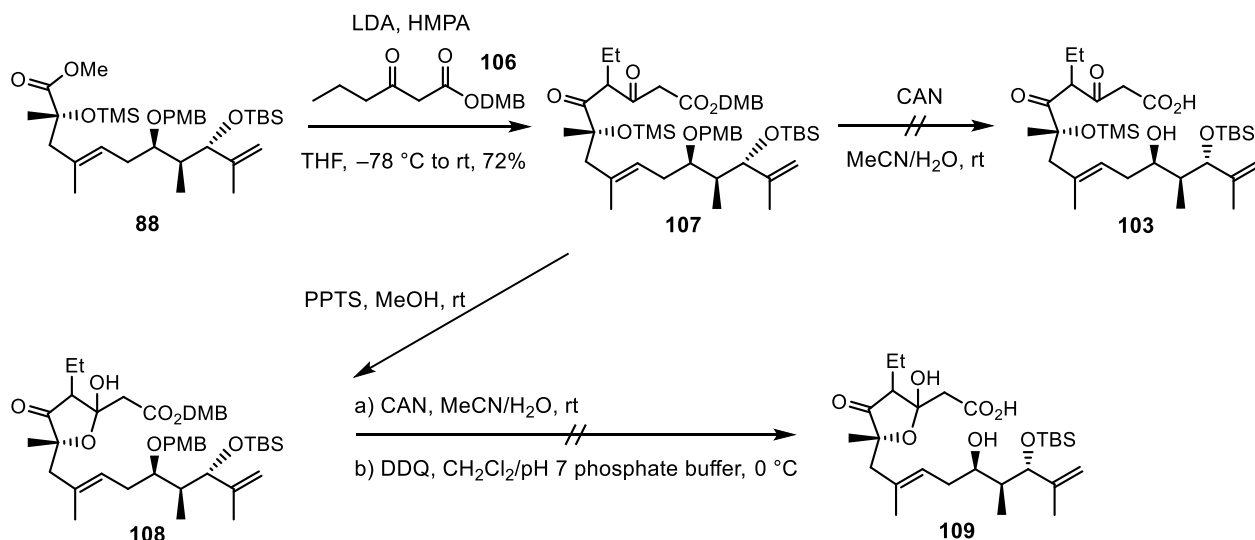
また、ピロン **105** のトランスラクトン化により **87** が合成できると考え、**102** を a)から c)の加熱条件に付したが、複雑な混合物を与えた (Scheme 30)。以上の結果から本基質におけるジケトエステル部位は酸、塩基、熱条件に不安定で、所望のラクトンを得ることは難しいと判断した。



**Scheme 30.** ピロン **105** を経由したラクトン化

## 5.10 DMB エステルの利用

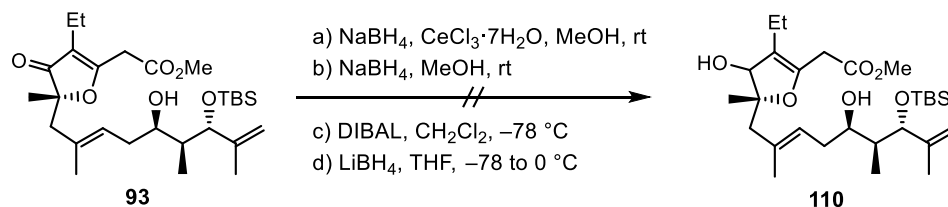
2,4-dimethoxybenzyl エステルは PMB エーテル同様に DDQ や CAN により温和な条件で脱保護可能である<sup>43)</sup>。そのため、DMB エステルであれば温和にカルボン酸へと変換できると考えた (Scheme 31)。β-ケトヘキサン酸とジメトキシベンジルアルコールから調製した β-ケト DMB エステル **106** をメチルエステル **88** との Claisen 縮合に付し、β, δ-ジケトエステル **107** を得た。これに対し CAN を作用させたところ期待に反して複雑な混合物を与えた。**107** に酸を作用させて 5 員環ヘミアセタール **108** へ誘導し、CAN または DDQ を作用させた場合においても複雑な混合物を与えた。TLC 解析から、目的とするカルボン酸は一部生成してはいるものの、試薬由来の副生成物との分離は困難であると判断し、本ルートも断念した。



Scheme 31. DMB エステルの利用

### 5.11 エノンの 1,2-還元

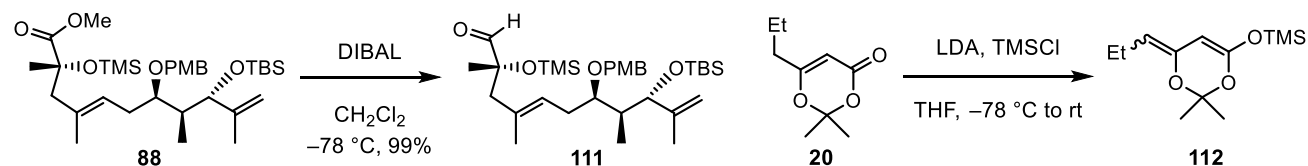
これまで Claisen 縮合で得られた化合物の変換について述べてきたが、いずれの基質を用いても 12 員環ラクトンへ誘導することは出来なかった。これら基質における共通点は C5 位にケトンをもつことが挙げられる。そのため、この部位が副反応を誘発している原因であると考え、水酸基保護体へと変換することにした (Scheme 32)。エノン **93** に対する 1,2-還元を試みたところ、 $\text{NaBH}_4$  を用いた条件では反応は進行しなかった。一方還元力の強い  $\text{LiBH}_4$  や DIBAL を 1 当量用いたところ、危惧していた通りメチルエステル部位の還元も進行したため複雑な混合物を与えた。Claisen 縮合生成物に対する還元は困難だと判断し、あらかじめ C5 位を水酸基保護体とした基質を用いるルートへと変更した。



Scheme 32. エノン **93** の 1,2-還元

### 5.12 アルデヒドに対する向山アルドール反応

メチルエステル **88** を DIBAL で還元してアルデヒド **111** を得た (Scheme 33)。またジオキシノン **20** より TMS エノールエーテル体 **112** を調製した。**112** は蒸留精製可能だが、crude で十分な純度であったため、そのまま次の反応に利用した。



Scheme 33. アルデヒド **111** およびシリルエノールエーテル **112** の調製

一般的にアルデヒドへのシリルエノールエーテルの付加反応は低温で速やかに進行するが、**111** は  $\alpha$  位が四置換炭素であるためか反応性が悪く、検討を要したうえに反応は困難を伴った (Scheme 34)。まず、比較的弱いルイス酸を用いたが反応は進行しなかった (entry 1~4)。SnCl<sub>4</sub> では低温では反応性が悪く、室温まで昇温すると複雑な混合物を与えた (entry 5)。TMSOTf を用いて向山アルドール反応および生じる水酸基の TMS 保護を一挙に試みたが反応は複雑化した (entry 6)。BF<sub>3</sub>・OEt<sub>2</sub> を用いると、所望のアルドール体 **113** に加え、おそらく第 3 級水酸基の TMS 基が脱保護された **114** が得られた (entry 7)。Entry 5、6 においても **113** が生成していることは確認していたが、単離することは困難だった。最適条件は Entry 8 に示すように、TiCl<sub>4</sub> を用いる条件であり最も収率良くアルドール体を得ることに成功した。なお、本反応では TiCl<sub>4</sub> を添加する速度が重要であり、滴下速度が速いと反応温度の上昇に伴いシリル基の脱保護などの副反応が併発した。1 M TiCl<sub>4</sub> を別途容器で -78 °C に冷やし、カニューラで反応容器に移す手法も行ったが、neat の TiCl<sub>4</sub> を -78 °C の溶液に徐々に添加する実験手法のほうが、良好な結果を与えた。また、用いるルイス酸の量が多いとおそらく TBS 基や PMB 基の脱保護も競合するために系内は複雑化した。なお、entry 8 の条件では少量系 (**111** が 0.42 g) で行うと収率は 75–80% であったが、大量系 (**111** が 2 g) では 63% であった。

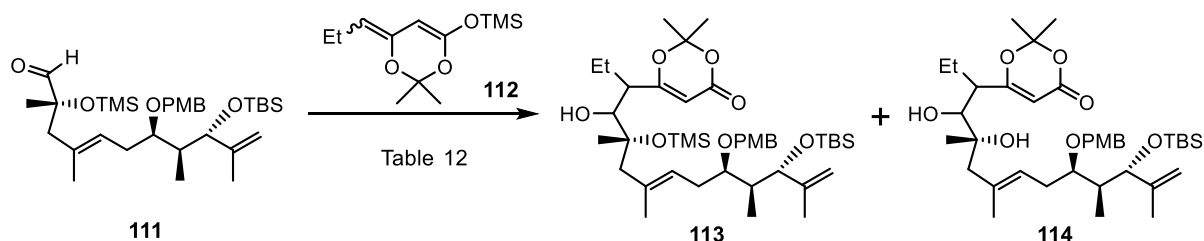


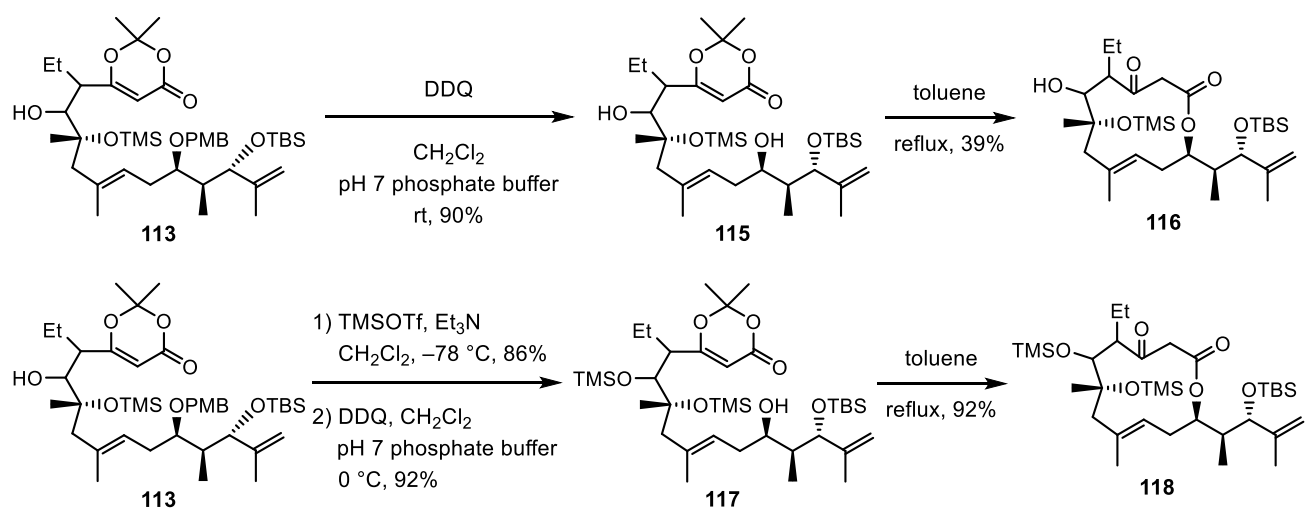
Table 12

entry	conditions	results
1	Ti(O <sup>i</sup> Pr) <sub>4</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , rt	no reaction
2	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , rt	no reaction
3	SiCl <sub>4</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78 °C to rt	no reaction
4	TiCl <sub>2</sub> (O <sup>i</sup> Pr) <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78 °C to rt	no reaction
5	SnCl <sub>4</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78 °C to rt	complex mixtures
6	TMSOTf, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78 °C	complex mixtures
7	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78 °C	<b>113</b> (16%), <b>114</b> (30%)
8	TiCl <sub>4</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78 °C	<b>113</b> (80%), <b>114</b> (17%)

Scheme 34. アルデヒド **111** への向山アルドール反応の検討

### 5.13 12 員環ラクTONの形成

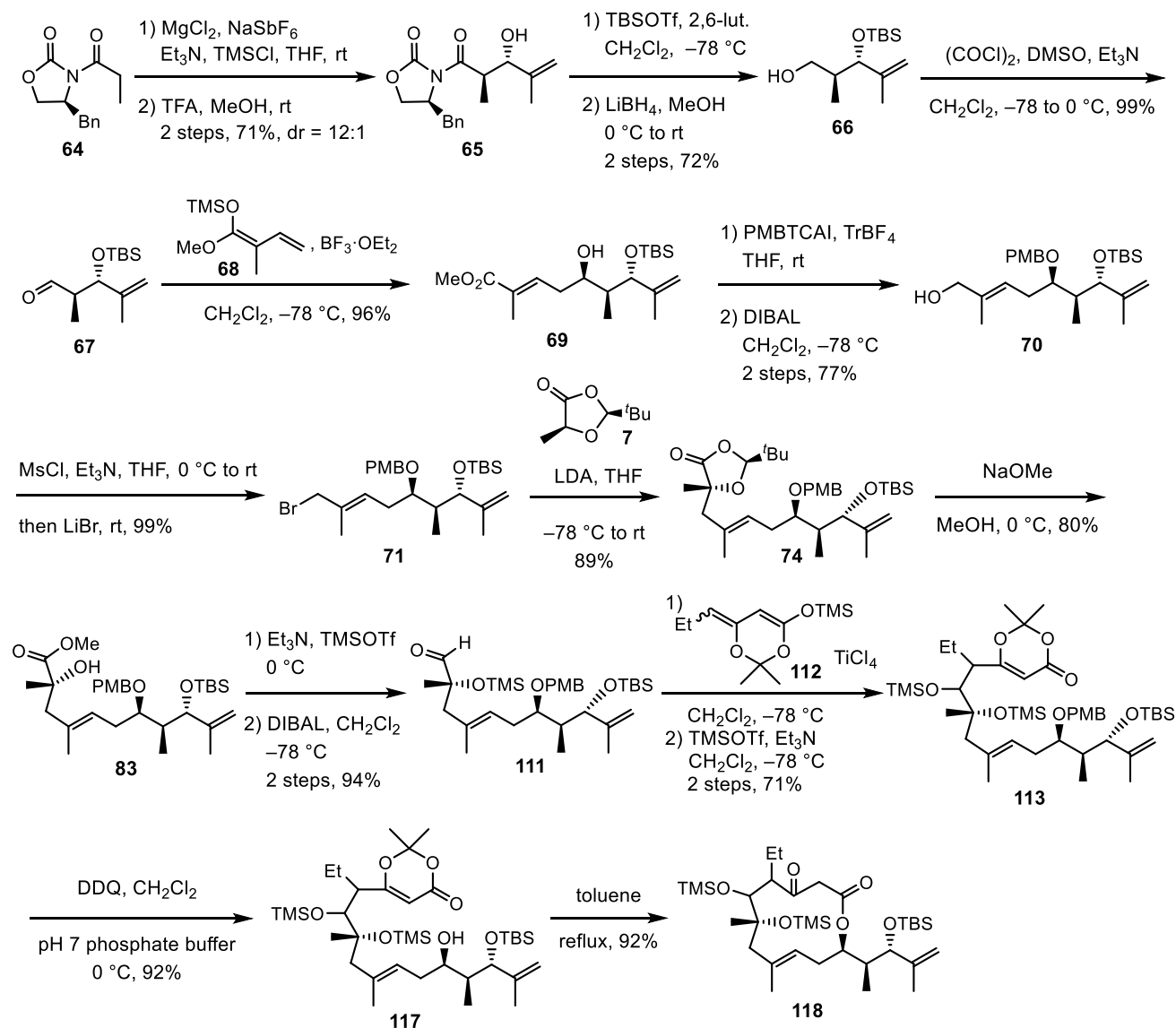
続いてラクTON前駆体の調製およびラクTON化を行った (Scheme 35)。まずアルドール反応で生じた第 2 級水酸基を保護せずにラクTON化を試みることとした。**113** の PMB 基を脱保護して **115** を得た。続いてトルエン中高希釈条件下加熱還流する<sup>44)</sup>と望む 12 員環ラクTON **116** は得られたものの複数の同定不能な副生物が生じ、低収率となった。一方第 2 級水酸基を TMS 基で保護した **117** の環化は円滑に進行し、12 員環ラクTON **118** を高収率で得ることに成功した。なお、本反応においては TMS 基の安定性が懸念されたために、第 2 級水酸基を TES 基で保護した基質を用いてラクTON化を行ったところ、環化は円滑に進行する(収率 84%)ものの、後の変換にて TES 基の脱保護が困難であった。TMS 基の不安定性は杞憂であったため、TMS 保護体を使用するのが望ましいと考えている。



**Scheme 35.** 12 員環ラクトンの調製

#### 5.14 左側セグメント合成の小括

左側 12 員環ラクトン部位は以下のようにして構築した (Scheme 36)。なお、これまでに述べた工程を次のように変更した。**83** を TMS 保護した後に crude のまま **111** へ還元して精製回数を減じた。また、**111** に対する向山アルドール反応では、残存した原料アルデヒド **111** をカラムで回収した後に酢酸エチルで残りの化合物を溶出し、**113**、ジオール **114** およびジオキシノン **20** の混合物を得た。これを次の TMS 保護の工程に付してから混合物を分離し所望の TMS 保護体を得た。



Scheme 36. 左側セグメント合成の小括

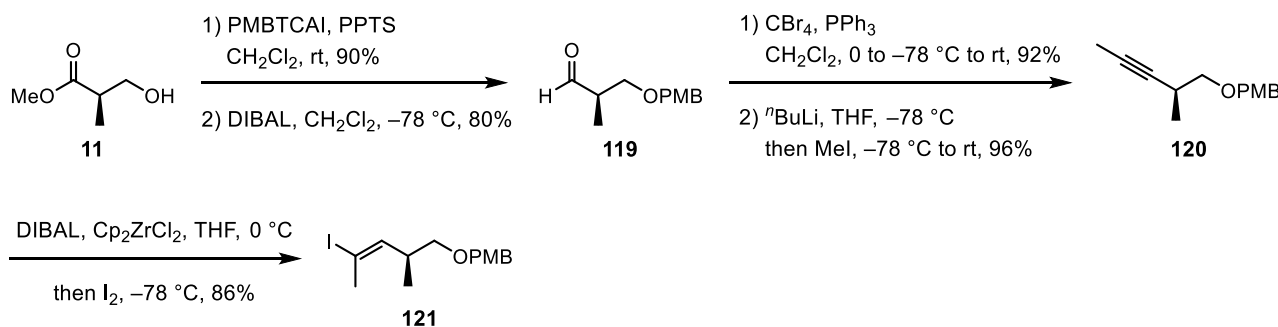


## 6 右側セグメントの合成

続いて右側セグメントの合成に着手した。

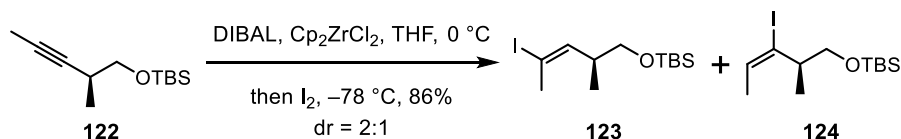
### 6.1 ヨードアルケン **121** の調製

ヨードアルケン **121** の調製は既知の *ent*-**121** の合成方法に従って行った (Scheme 37)。市販の *R*-Roshe エステル **11** の第 1 級水酸基を PMB 保護し、DIBAL で還元してアルデヒド **119** へ導いた後にジブromoアルケンを経由してメチルアルキン **120** を合成した。次に  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$ 、DIBAL を混合して系中で  $\text{Cp}_2\text{ZrHCl} \cdot \text{tBu}_2\text{AlCl}$  を調製してアルキンのヒドロジルコニウム化を行った後にヨウ素処理して単一異性体として **121** を得た<sup>45)</sup>。



Scheme 37. ヨードアルケン **121** の調製

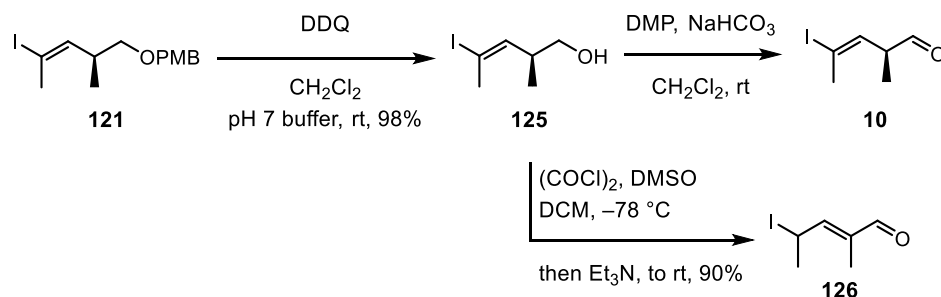
なお、TBS 保護体 **122** を Schwartz 試薬でヒドロジルコニウム化すると **123** と **124** が 59%、3:1 の比率で得られるという文献があった<sup>46)</sup>。そこで、PMB 保護体で良好な結果を与えた系内で H-Zr を調製する上記条件に付したところ、全体の収率は向上したものの位置選択性の改善は見られず、位置異性体が 2:1 で生じたことに加えて、カラムによる分離は困難だった (Scheme 38)。保護基の脱着の観点からは PMB 基よりも TBS 基を用いるほうが望ましいのだが、ヒドロジルコニウム化の位置選択性が悪いことから、PMB 基で保護した基質を用いることにした。



Scheme 38. TBS 保護したヨードアルケンの生成

## 6.2 不飽和アルデヒドの調製

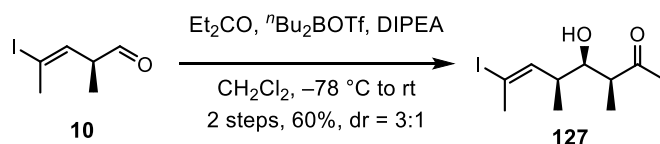
**121** の PMB 基を DDQ で脱保護してアルコール **125** とした後に、DMP 酸化<sup>46)</sup>することで  $\beta, \gamma$ -不飽和アルデヒド **10** を得た<sup>45)</sup>。このアルデヒドは揮発性が高いため室温以下で注意深く減圧濃縮する必要がある。さらに不安定であるため精製せずに次の反応に用いた。なお、DMP 酸化に代わり Swern 酸化を行うと、異性化した  $\alpha, \beta$ -不飽和アルデヒド **126** を与えた (Scheme 39)。



Scheme 39. 不飽和アルデヒド **10** の調製

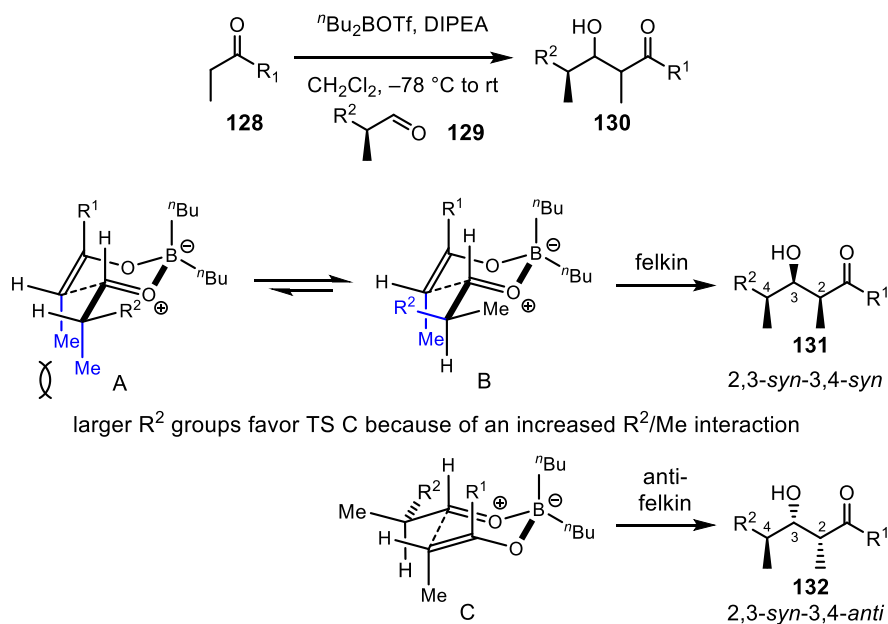
## 6.3 ヨードアルケン **10** とのアルドール反応

得られた **10** に対する 3-pentanone とのアルドール反応を行った (Scheme 40)。まず、 $^t\text{Bu}_2\text{BOTf}$  をルイス酸として<sup>47)</sup>用いて基質制御条件を試みたところ、中程度の収率ではあるがジアステレオマー比 3:1 で目的とする *syn* アルドール体を与えたものの、予想以上にジアステレオ選択性は低かった。本反応においては所望の *syn* アルドール体に加えてジアステレオマーが生じているが、分離が困難であったために構造の同定には至っていない。



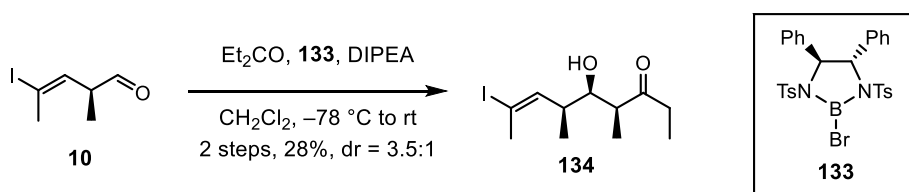
Scheme 40. ヨードアルケン **10** のアルドール反応

今回の例のように、 $\alpha$  位に不斉炭素を有するアルデヒドへの  $^t\text{Bu}_2\text{BOTf}$  を用いた 6 員環遷移状態を経るアルドール反応は *syn/anti* 選択性があまり発現しないこともあるが、それは以下の理由による。**128** のようなカルボニル化合物と  $\alpha$  位にメチル基を有する **129** との反応を例にあげて説明する<sup>48)</sup> (Figure 7)。Felkin-Anh モデルは遷移状態 A だが、近接する 2 つの Me 基 (青文字) の立体反発が生じる。そのため、アルデヒドの  $\alpha$  位の炭素結合の回転が起こり遷移状態 B になると Me 基同士の立体反発は解消され 2,3-*syn*-3,4-*syn* 体を与える。しかし、 $\text{R}^2$  がかさ高くなると遷移状態 B において  $\text{R}^2$  と Me 基との立体反発が大きくなるため今度は *anti*-Felkin モデルである遷移状態 C が最も安定となり、2,3-*syn*-3,4-*anti* 体を与える。以上のように、 $\alpha$  位にキラルな置換基を有するアルデヒドへのアルドール反応におけるジアステレオマー比は、遷移状態 A、B および C のエネルギー差を反映したものとなる。



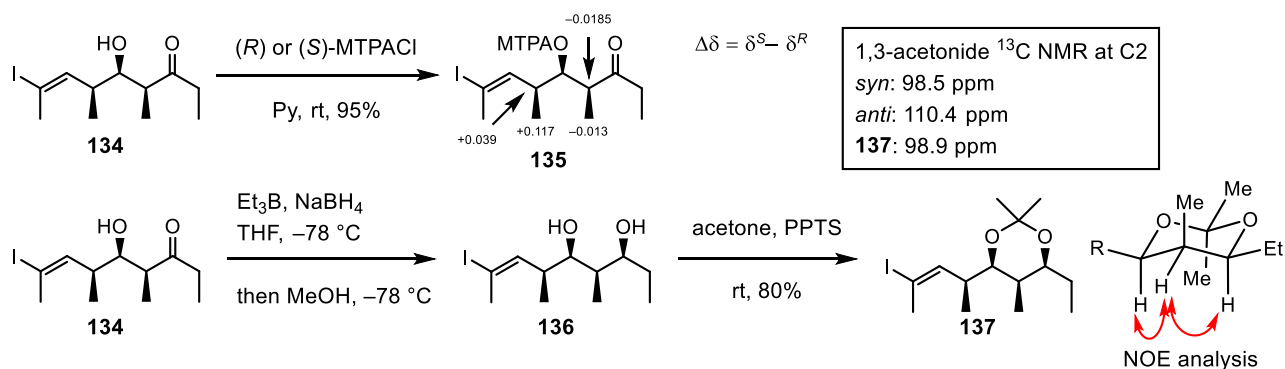
**Figure 8.**  $\alpha$ -キラルアルデヒドとのアルドール反応における遷移状態

今回の結果は満足いくジアステレオ選択比ではなかったため、選択性の向上を目指し、Corey らの文献<sup>49)</sup>を参考にしてキラルルイス酸 **133** を用いた反応剤制御条件のアルドール反応を行ったが、ジアステレオ選択性の顕著な向上はみられなかった (Scheme 41)。いずれの条件においても収率が低い原因として、6.2 に示す工程においてアルデヒド **10** を単離する過程で損失している可能性が考えられる。



**Scheme 41.** キラルルイス酸を用いたアルドール反応

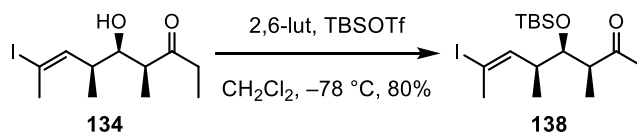
なお、アルドール反応で生じた水酸基の立体化学は MTPA エステルへと誘導して決定し、メチル基の立体化学はケトンの *syn* 還元<sup>50)</sup>により得られる 1,3-*syn* ジオールに変換して決定した (Scheme 42)。



**Scheme 42.** **134** の立体化学の確認

#### 6.4 TBS 保護体 **138** の調製

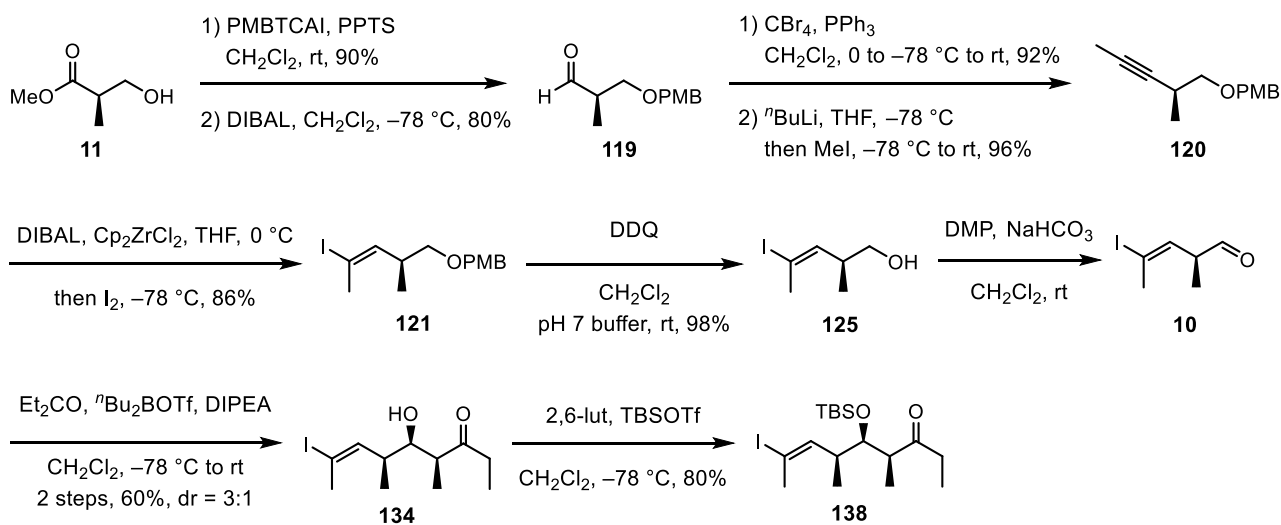
得られたアルドール体 **134** の第 2 級水酸基を TBS 保護して **138** とし、当初予定していた右側セグメントの合成を完了した (Scheme 43)。



**Scheme 43.** 右側セグメント **138** の調製

#### 6.5 右側セグメント合成の小括

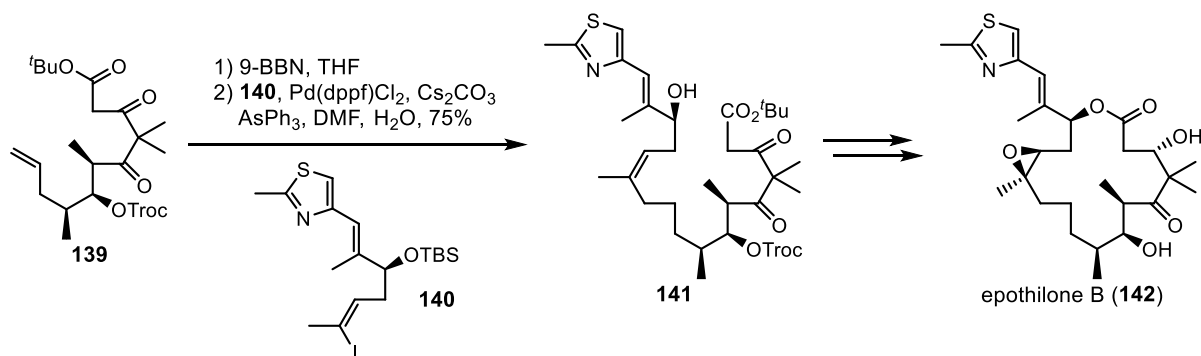
右側セグメントは以下のようにして合成した (Scheme 44)。



**Scheme 44.** 右側セグメントの合成

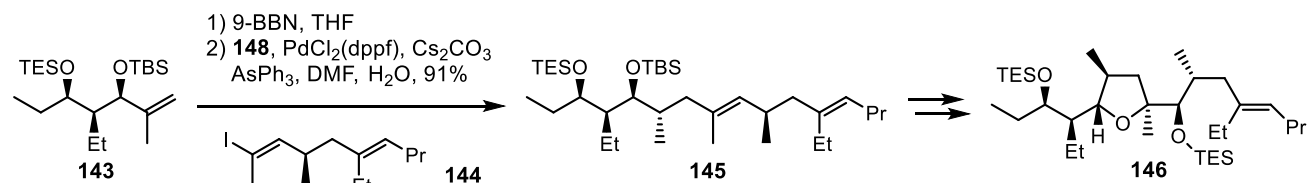
## 7 左右セグメントの連結

Actinoallolide A の全合成にあたり、最後の課題となるのは左右セグメントのジアステレオ選択的な連結である。左側セグメントの末端オレフィンを経アステレオ選択的にヒドロホウ素化し、メチル基の立体化学を構築した後、右側セグメントのヨードアルケンと  $C(sp^3)-C(sp^2)$  型鈴木・宮浦クロスカップリング反応<sup>51)</sup>を行う。一般的にアルキルパラジウム錯体を経由するカップリング反応における問題点として、 $\beta$ 脱離が還元的脱離に競合するため望みのカップリング体が得られないことが挙げられる。このような複雑な天然物合成において  $C(sp^3)-C(sp^2)$  型鈴木・宮浦クロスカップリング反応が威力を発揮した例として Danishefsky の epothilone 合成が挙げられる<sup>52)</sup> (Scheme 45)。**139** の末端オレフィンをヒドロホウ素化し、ヨードアルケン **140** とカップリング反応を行い炭素骨格を構築した。この例では、 $\beta$ -ケトエステル部位やケトンのような反応性に富む官能基を損ねることなく反応が進行した点で興味深い。



Scheme 45. Danishefsky らによる epothilone B の合成

また、Morken らは inostamycin の C10-C24 部位の合成において、**143** をジアステレオ選択的にヒドロホウ素化し、ヨードアルケンと one-pot でカップリング反応を行った<sup>53)</sup> (Scheme 46)。

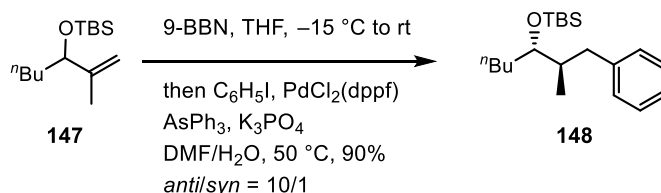


Scheme 46. Morken らによるジアステレオ選択的鈴木・宮浦カップリング反応

以上のような例を参考にし、左右セグメントの連結の検討を行った。

## 7.1 モデル基質での鈴木・宮浦クロスカップリング反応の検討

本基質に先立って、モデル基質として **147** とヨードベンゼンを用いてヒドロホウ素化および鈴木・宮浦クロスカップリング反応を行った (Scheme 47)。**147** と 9-BBN を混合し、TLC 上で原料の消失を確認した後、ヨードベンゼン、Pd、塩基、リガンドの混合溶液に、調製したアルキルホウ素溶液をカニューラで移し、50 °C で 3 時間攪拌することで収率良くカップリング体 **148** が得られた。このため、Morken らの報告にあるように、アリル位に TBS オキシ基を有する基質のヒドロホウ素化は立体選択的に進行し、カップリングを行うことが可能だと確認した。



Scheme 47. モデル基質を用いた鈴木・宮浦カップリング

次に、**147** と本基質のヨードアルケン **138** を用いてカップリング反応の検討を行った (Scheme 48)。しかし  $\text{K}_3\text{PO}_4$ 、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  を用いた場合は室温では反応は殆ど進行せず、50 °C まで加温すると複数のスポットが現れた。そこで鈴木・宮浦カップリング反応において反応を室温で行うことができる  $\text{Ti}_2\text{CO}_3$  を用いて室温で反応を行ったところ、ヨードアルケンの TLC 上での消失は非常に遅いうえに、複数の化合物を与えた。いずれの条件においても望むカップリング体 **149** は得られなかった。検証実験としてアルキルホウ素化合物を加えず、パラジウム、塩基、リガンドとヨードアルケンを含む DMF 中で攪拌したところ、室温では原料は変化しないが、50 °C に加温すると原料は消失して同定不能な混合物を与えた。

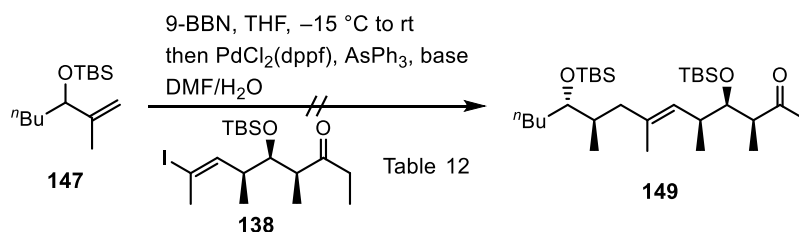
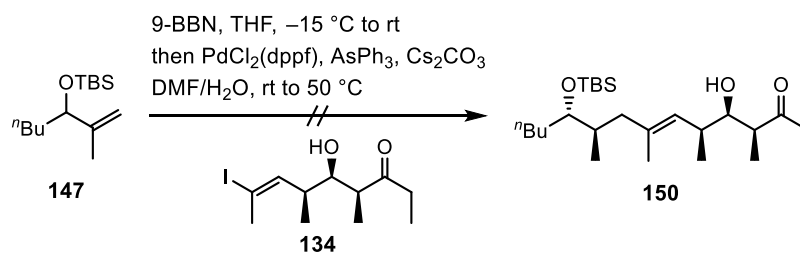


Table 12

entry	base	temperature	results
1	$\text{K}_3\text{PO}_4$	rt to $50\text{ }^\circ\text{C}$	unknown compounds
2	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	rt to $50\text{ }^\circ\text{C}$	unknown compounds
3	$\text{Ti}_2\text{CO}_3$	rt	unknown compounds

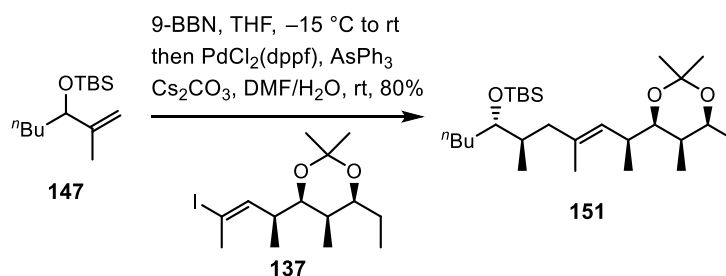
Scheme 48. **147** と **138** との鈴木・宮浦カップリング

また、ヨードアルケン **134** を用いても目的物 **150** を得ることは出来なかった。



**Scheme 49.** **147** と **134** との鈴木・宮浦カップリング

次に **147** とアセトナイド **137** のカップリング反応を行ったところ、室温で反応は円滑に進行してカップリング体 **151** が得られた (Scheme 50)。このことから **134** または **138** はカップリングの基質として適しておらず、カップリングが困難である理由は右側セグメントのカルボニル基が原因であることが判明した。一般的に鈴木・宮浦クロスカップリング反応は官能基許容性が高く、水酸基やケトン、エステルといった官能基が共存しても問題なく反応は進行するはずであるが、本ヨウ化物においてはケトンは反応に支障を来すことが分かった。そのためこのケトン部位を保護することにした。



**Scheme 50.** **147** と **137** との鈴木・宮浦カップリング

## 7.2 ケトンのアセタール保護

最終工程で当該保護基と左右の TBS 基の脱保護を一挙に行うほうが効率が良いため、そのようなケトンの保護基として環状アセタールを採用した。保護のしやすさと脱保護のしやすさを考慮にいて、6 員環アセタールを第一候補、5 員環アセタールを第二候補とした (Scheme 51)。しかしながら Table 13 に示すように環状アセタール形成は困難だった。Entry 1 では生成する水を共沸する条件で反応を行ったが所望のアセタールは僅かに生成するものの、原料の消失は遅いうえに脱離が進行したエノン **154** が得られた。そのため Entry 2、3 に示すように低温で反応を行うことができる野依条件<sup>54)</sup>に付したが  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  では反応は殆ど進行せず、室温まで昇温すると共沸条件とほぼ同様の結果を与えた。容易に進行すると思われたアセタール形成反応が進行しづらい原因は、近接する TBS 基の立体障害によるものと考え、アルコール体 **138** で同様に反応を試みたが Entry 4 から 7 に示すように、顕著な差異は見られなかった。以上ケトンのアセタール保護は困難であったため、本変換を一旦保留とした。

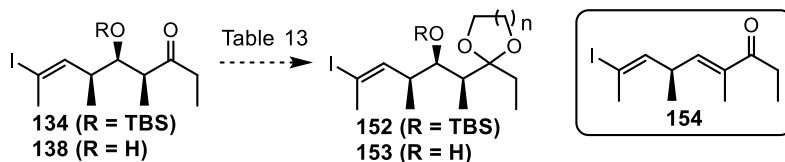


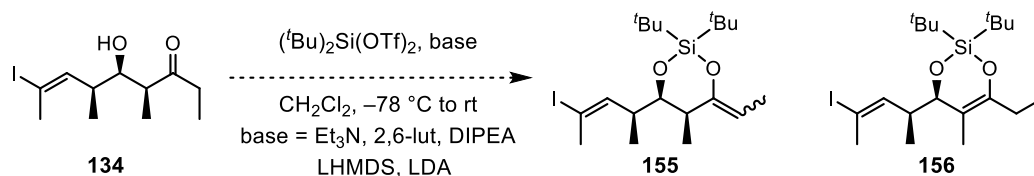
Table 13

entry	SM	conditions	results
1	<b>134</b>	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH, PPTS, pentane, reflux	<b>134</b> + <b>154</b>
2		TMSO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OTMS, TMSOTf, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78 °C to rt	<b>152</b> (trace) + <b>154</b>
3		TMSO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OTMS, TMSOTf, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78 °C to rt	<b>152</b> (trace) + <b>154</b>
4	<b>138</b>	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH, PPTS, HC(OEt) <sub>3</sub> , benzene, reflux	<b>138</b> + <b>154</b>
5		HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH, PPTS, benzene, reflux	<b>138</b> + <b>154</b>
6		HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH, PPTS, HC(OEt) <sub>3</sub> , benzene, reflux	<b>138</b> + <b>154</b>
7		TMSO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OTMS, TMSOTf, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78 °C to rt	<b>138</b>

**Scheme 51.** ケトンのアセタール保護

### 7.3 ケトンの環状シリルアセタール保護

次にケトンおよび第 2 級水酸基を同時に保護するべく、環状シリルアセタールの形成を検討した (Scheme 52)。1,3-ジオールの環状シリルアセタールの例はいくつも報告されているが、**155** のようなエキソオレフィンを有する環状シリルエノールエーテルの形成は一例のみであり<sup>55)</sup>、鎖状系においては報告例が無い。また本反応はエンドオレフィンを有する **156** も副生する可能性があり、その場合は  $\alpha$  位の不斉が失われてしまう。Di-tert-butylsilyl bis(trifluoromethanesulfonate)をシリル化剤として種々塩基を検討したが、所望の環状シリルアセタールを得ることは出来なかった。第 2 級水酸基のみがシリル化されたもの、シリルエノールエーテルのみが形成されたものと思われる化合物は単離されたが、所望の環状シリルアセタールは確認できなかった。環状系での保護が困難であるため、鎖状系で保護を試みることにした。



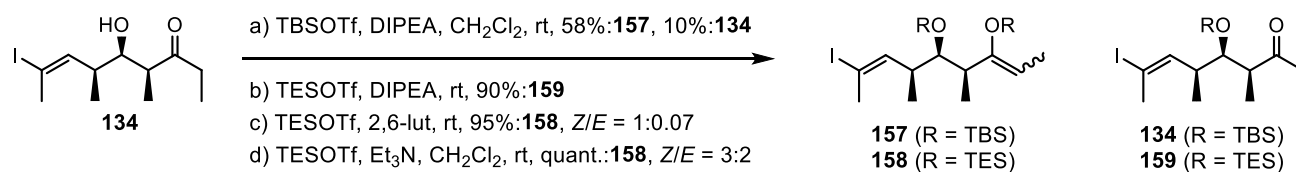
**Scheme 52.** ケトンのシリルアセタール保護

### 7.4 ケトンのシリルエノールエーテルへの変換

第 2 級水酸基とエノールエーテルを一挙にシリル保護する反応を試みた (Scheme 53)。しかし a)の条件に示すように過剰量の TBSOTf と DIPEA を用いたがシリルエノールエーテル **157** への変換収率は低く実用に値しなかった。これは TBS 基同士の立体反発が大きいと推定し、TBS 基に比べて嵩が小さい TES 基へと変更し、b)から d)に示す条件を行った。いずれの条件においても第 2 級水酸基の TES 保護は円滑に進行するものの、DIPEA ではシリルエノールエーテルの形成は非常に遅かった。Lutidine では反応時間は要するものの、シリルエノールエーテルの形成も収率良く進行し、Et<sub>3</sub>N では短時間かつ高収率で所望のシリルエノールエーテル **158** を得ることに成功した。なお、幾何選択性は lutidine のほうが優れ



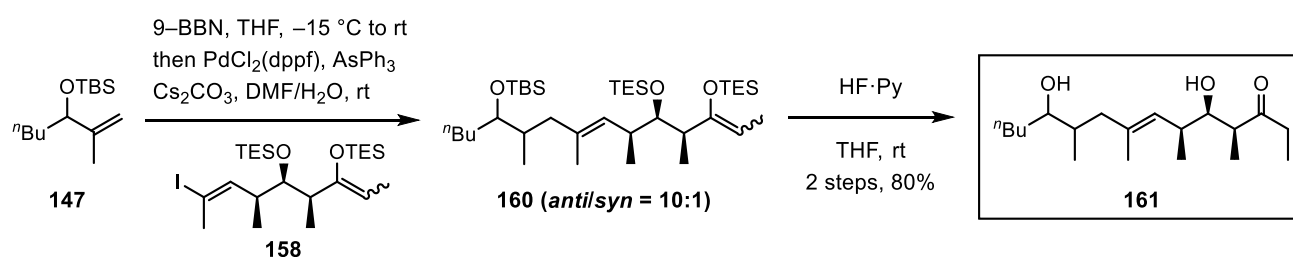
ていたが後の変換に支障は無いため Et<sub>3</sub>N を用いる条件を最適条件とした。



**Scheme 53.** **134** のシリル保護

## 7.5 モデル鈴木・宮浦クロスカップリング

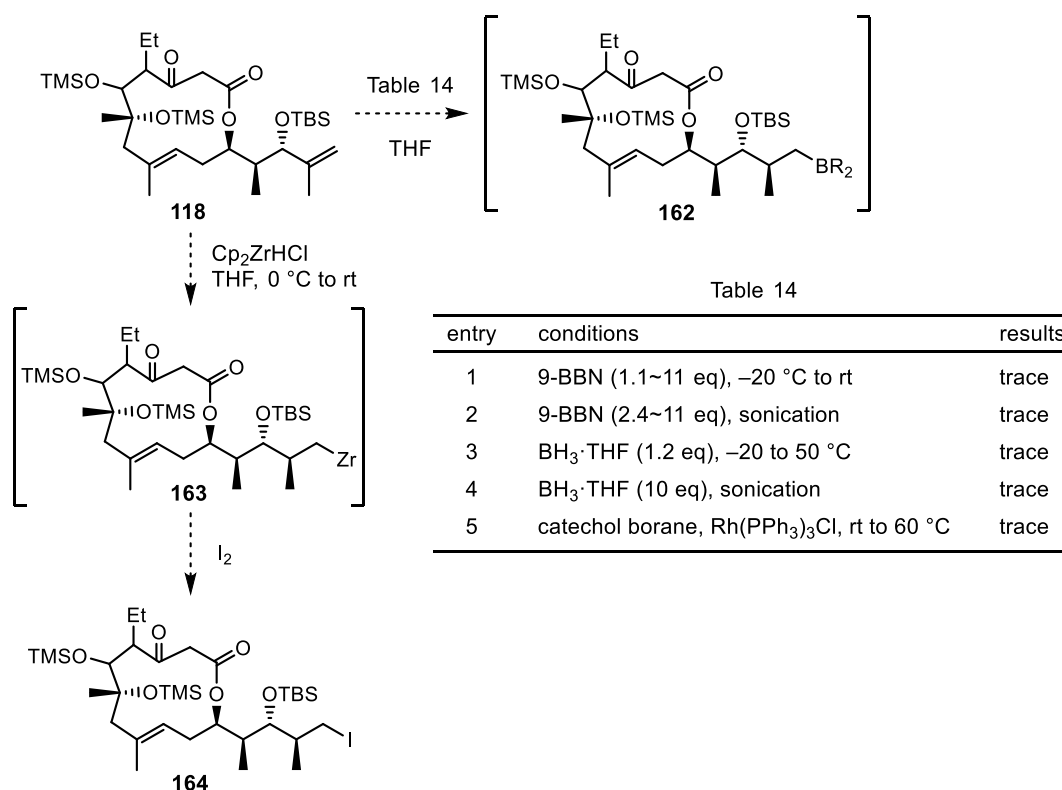
得られた **158** を左側モデルセグメント **147** とのカップリングに供したところ、反応は円滑に進行しカップリング体 **160** が得られた (Scheme 54)。続いて 3 つ存在するシリル系保護基を脱保護してモデルセグメント **161** の調製に成功した。



**Scheme 54.** **151** と **162** との鈴木・宮浦クロスカップリング

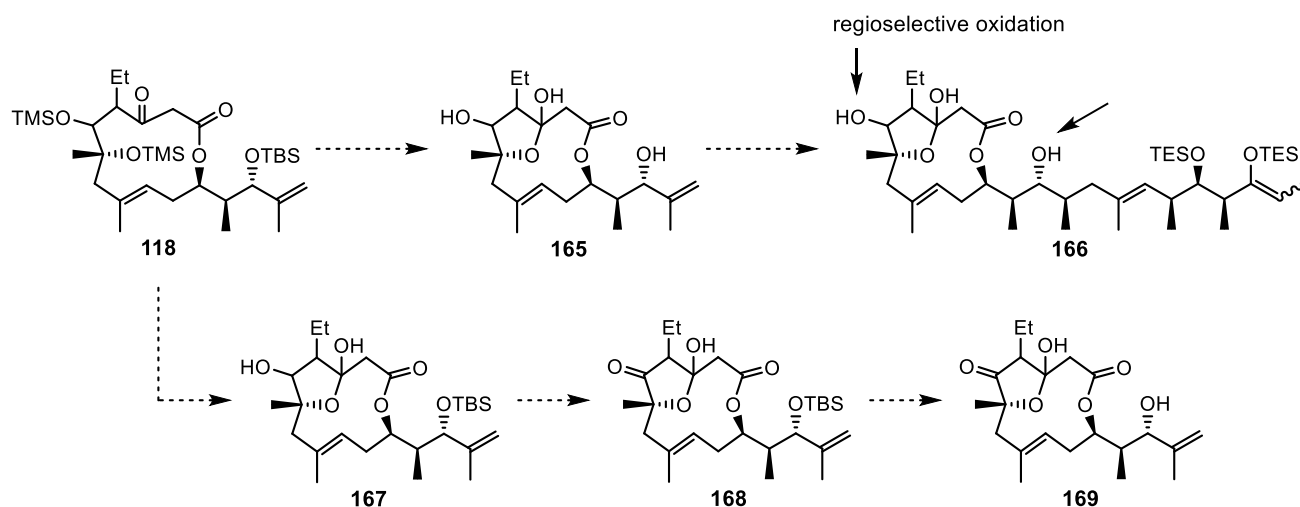
## 7.6 β-ケトラクトン **118** のヒドロメタル化

これまでの知見を踏まえ、筆者はまず β-ケトラクトン **118** に対する末端オレフィンのヒドロホウ素化を試みた (Scheme 55)。しかし、Table 14 に示すように 9-BBN や BH<sub>3</sub>・THF<sup>56)</sup>を作用させたが反応は進行しなかった。また、ジアステレオ選択性が逆転するが、Willkinson 触媒存在下カテコールボランを作用させた<sup>57)</sup>がヒドロホウ素化はほとんど進行せず、原料を回収する結果となった。反応性の向上を意図し、超音波照射してヒドロホウ素化も試みた<sup>58)</sup>が効果は見られなかった。また代案として、Schwartz 試薬でヒドロジルコニウム化した後にヨウ素処理することで、ヨードアルカン **164** へ変換しようと試みたが、TMS 基や TBS 基の脱保護に伴う副反応が起きたためか複雑な混合物を与えた。



**Scheme 55.** 118 のヒドロメタル化

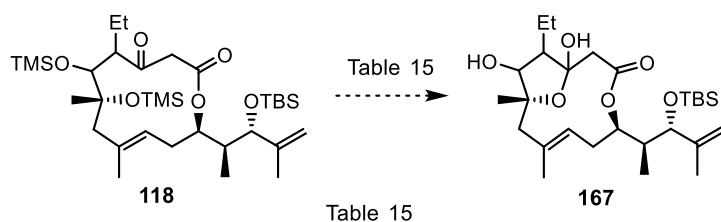
本系においてヒドロホウ素化が進行しなかった理由として、アリル位に位置する OTBS 基による立体障害が考えられる。OTBS 基の TBS 基を脱保護してフリー水酸基とした基質に対してヒドロホウ素化を行えば反応が進行する可能性があるが、TBS 基の脱保護の際に 2 つ存在する TMS 基も脱保護されるため実際に得られるのは **165** だと予想される (Scheme 56)。165 に対して鈴木・宮浦クロスカップリング反応を行い **166** とした場合、2 つ存在する水酸基のうち 5 位の水酸基のみを選択的に酸化する必要がある。この選択的な酸化は困難が予想されたため、先に 5 員環を形成して **167** とした後に C5 位を酸化して **168** へ変換し、TBS 基を脱保護した **169** を調製してカップリングを行うことにした。



**Scheme 56.** 5 員環形成後のカップリングルート

## 7.7 5員環部位の構築

まず、2つ存在する TMS 基の脱保護の検討を行った。**118** には第2級水酸基の TMS 基、第3級水酸基の TMS 基、TBS 基の3つのシリル系保護基が存在するため、シリル系保護基の脱保護により複数の化合物が生成する可能性がある。そのため原料の貴重さも勘案して、2 mg スケールで反応を行い TLC 解析を元に最適な反応条件を模索することにした。ラクトン構造が存在するため脱保護条件として塩基を避け、種々酸、フッ素源を用いて検討を行った (Scheme 57)。Entry 1 から 8 に示す条件においてはいずれも副生成物が多く、それぞれの化合物の収率に差異はあるものの良好な結果を与えなかった。Entry 9 では第3級 TMS 基の脱保護および第2級 TMS 基の直接的なケトンへの酸化が可能である  $\text{TrBF}_4$  を用いた<sup>59)</sup>が、TBS 基の脱保護も競合した。最も良い結果となったのが Entry 10 の PPTS を用いる条件であり2つの TMS 基が除去された所望の **167** を中程度の収率ながら得ることができた。なお、この条件では TBS 基の脱保護は遅く長時間反応を行ってもほとんど脱保護体は観測されなかった。



entry	conditions	results (TLC)
1	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , $-78^\circ\text{C}$ , $\text{CH}_2\text{Cl}_2$	many spots
2	$\text{HF} \cdot \text{Py}$ , THF, $-40^\circ\text{C}$ to rt	many spots
3	TBAF, THF, $-40^\circ\text{C}$ to rt	4 spots
4	TFA, THF/ $\text{H}_2\text{O}$ , $0^\circ\text{C}$ to rt	4 spots
5	2M HCl, THF, $0^\circ\text{C}$	3 spots
6	AcOH, THF/ $\text{H}_2\text{O}$ , $0^\circ\text{C}$ to rt	4 spots
7	TBAF, AcOH/THF, rt	4 spots
8	TASF, DMF, rt	4 spots
9	$\text{TrBF}_4$ , THF, rt	3 spots
10	PPTS, THF/ $\text{H}_2\text{O}$ , rt	4 spots, 59%
11	CSA, THF/ $\text{H}_2\text{O}$ , rt	4 spots

Scheme 57. 5員環形成の検討

## 7.8 C5 部位の酸化

次に、生じた第2級水酸基の酸化を試みた (Scheme 58)。Entry 1 の Parikh-Doering 酸化<sup>60)</sup>では反応は進行しなかった。Entry 2 から 3 の Ley 酸化<sup>61)</sup>、PCC 酸化<sup>62)</sup>では中程度の収率であったが、entry 4 のデスマーチン酸化において 70%の収率で **168** を得ることができた。なお、用いる DMP 酸化剤によっては一部脱水したエノン体も得られた。

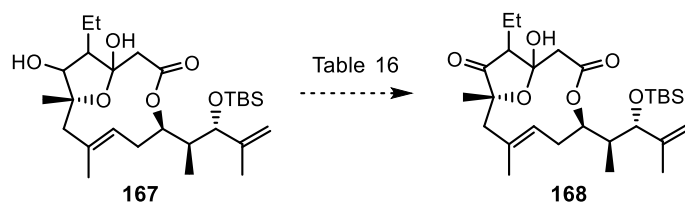


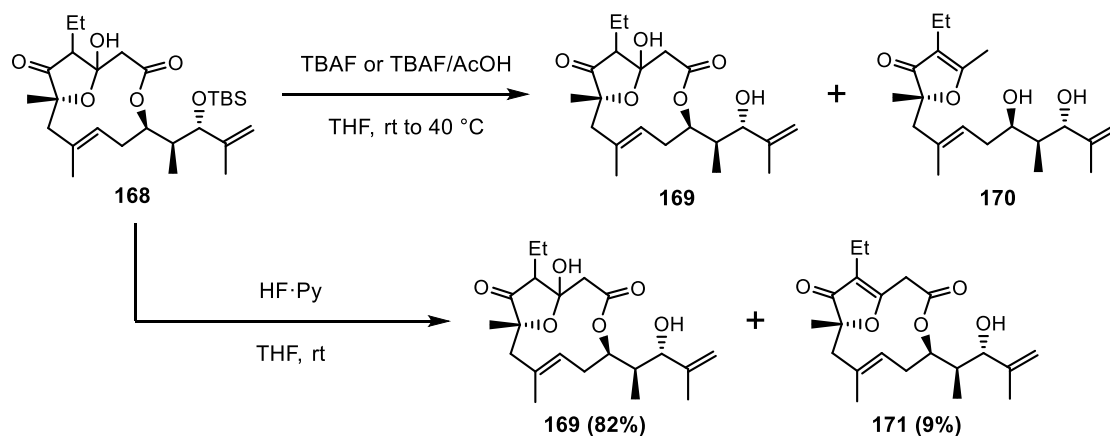
Table 16

entry	conditions	results
1	SO <sub>3</sub> ·Py, DMSO, Et <sub>3</sub> N, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , rt	no reaction
2	TPAP, NMO, 4Å MS, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , rt	50%
3	PCC, NaOAc, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , rt	52%
4	DMP, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , rt	70%

**Scheme 58.** C5 位水酸基の酸化

### 7.9 168 の TBS 基の脱保護

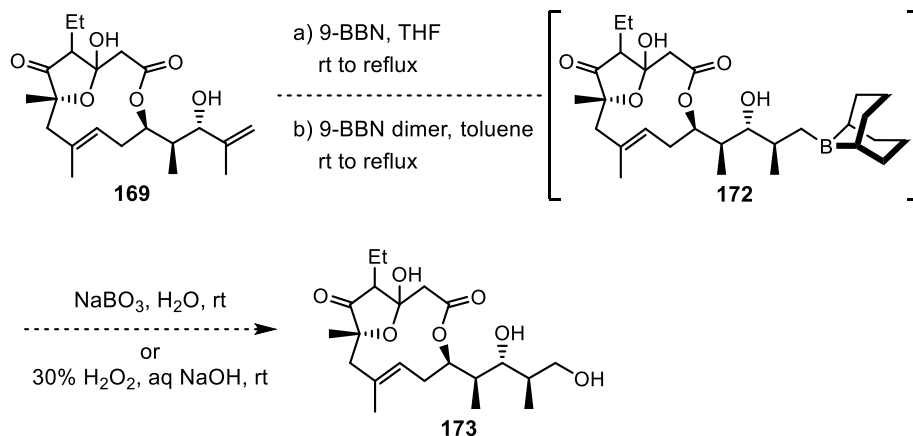
続いて得られたケトン体の TBS 基の脱保護を試みた (Scheme 59)。TBAF や TBAF/AcOH を用いたところ、TBS 基の脱保護に先行して脱水反応が進行したことに加えて、TBS 基の脱保護も遅かった。また、加温すると、脱離で生じた水によりラクトン環が加水分解されて脱炭酸した **170** も生じた。この結果を踏まえ、反応条件が中性である TASF を用いたが脱水反応は抑制できず、**169** に加えて **170** も一部得られた。さらなる検討の結果、HF・Py を用いることで収率 80% で所望の **169** が得られた。なお、脱水反応が進行したエノン **171** も 8% で得られているが、開環体 **170** は観測されなかった。



**Scheme 59.** TBS 基の脱保護

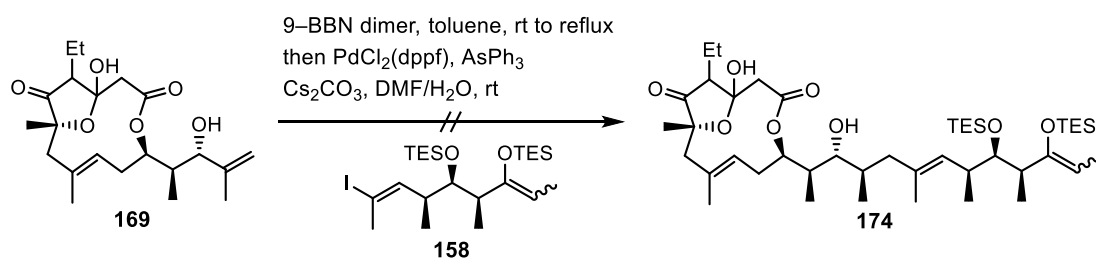
### 7.10 169 のヒドロホウ素化の検討

得られた **169** に対するヒドロホウ素化の検討を行った (Scheme 60)。9-BBN の THF 溶液を用いて THF を溶媒とするまたは、9-BBN dimer を用いてトルエンを溶媒として還流条件に付したところ<sup>63)</sup>、TLC 上で **169** の消失を確認した。望むヒドロホウ素化が進行しているか確認するために、**169** の消失を確認した後に、過ホウ酸ナトリウム水溶液およびアルカリ性過酸化水素溶液で酸化処理を試みたが、アルコール **173** は確認できなかった。



**Scheme 60.** 169 のヒドロホウ素化

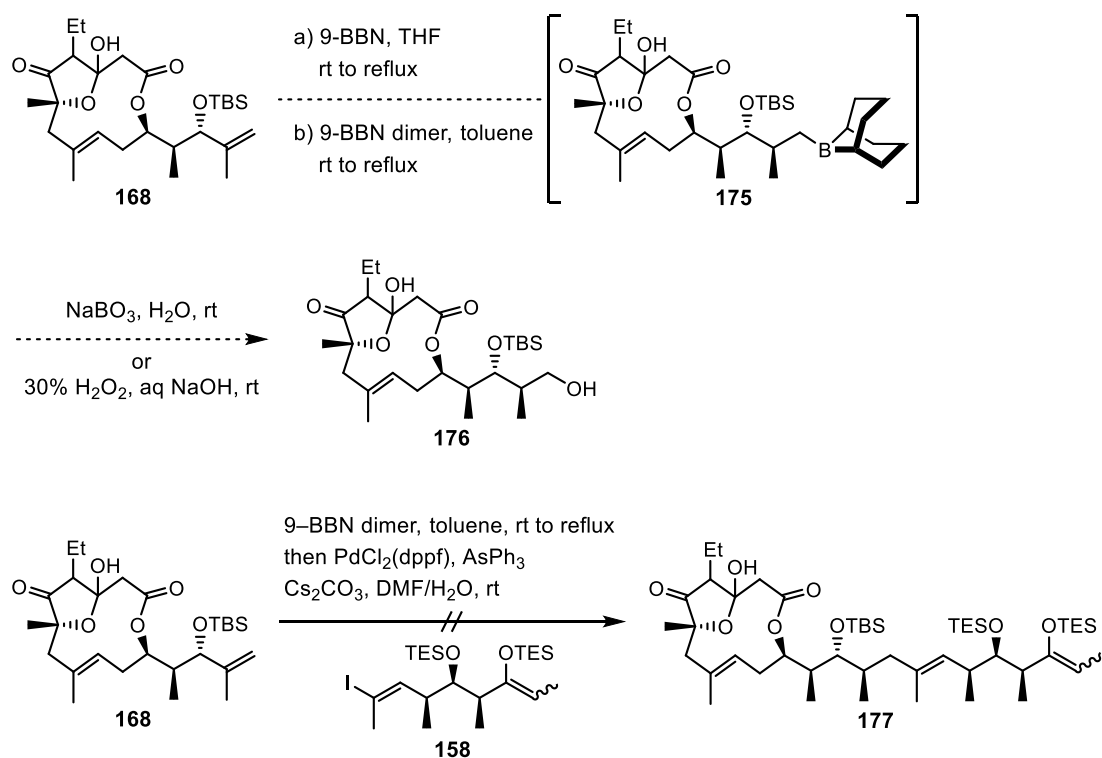
また、TLC 上で **169** の消失を確認した後に **158** とのカップリングを試みたが、所望の **174** は得られなかった (Scheme 61)。以上の結果からアリル位の水酸基がフリーであることが何らかの悪影響を及ぼしている可能性があったため、この部位が OTBS 基である基質に戻って同様の反応を行うことにした。



**Scheme 61.** 169 と 158 の鈴木・宮浦クロスカップリング反応

#### 7.11 168 のヒドロホウ素化の検討

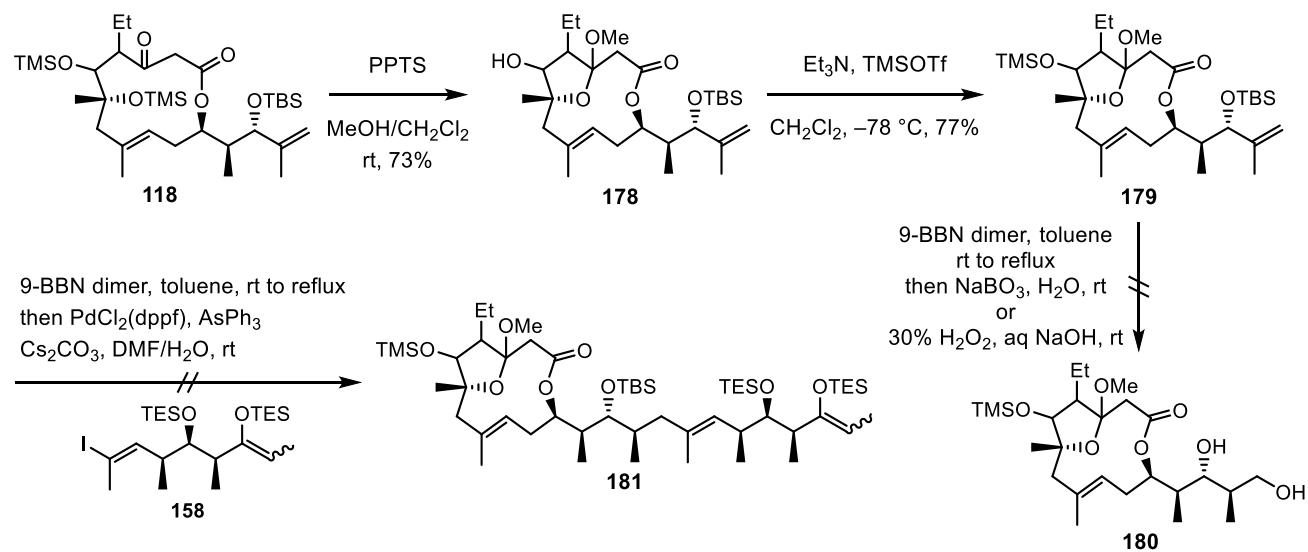
**169** と同様に、**168** のヒドロホウ素化と続く酸化を試みたところ、所望の **176** は得られなかった (Scheme 62)。また、**158** とのカップリング条件に付しても **177** は得られなかった。反応に影響を及ぼす部位としては、C5 位ケトンおよび C3 位のヘミアセタール性水酸基が考えられたため、さらなる構造変換を行った。



Scheme 62. 168 の利用

## 7.12 メチルアセタールの利用

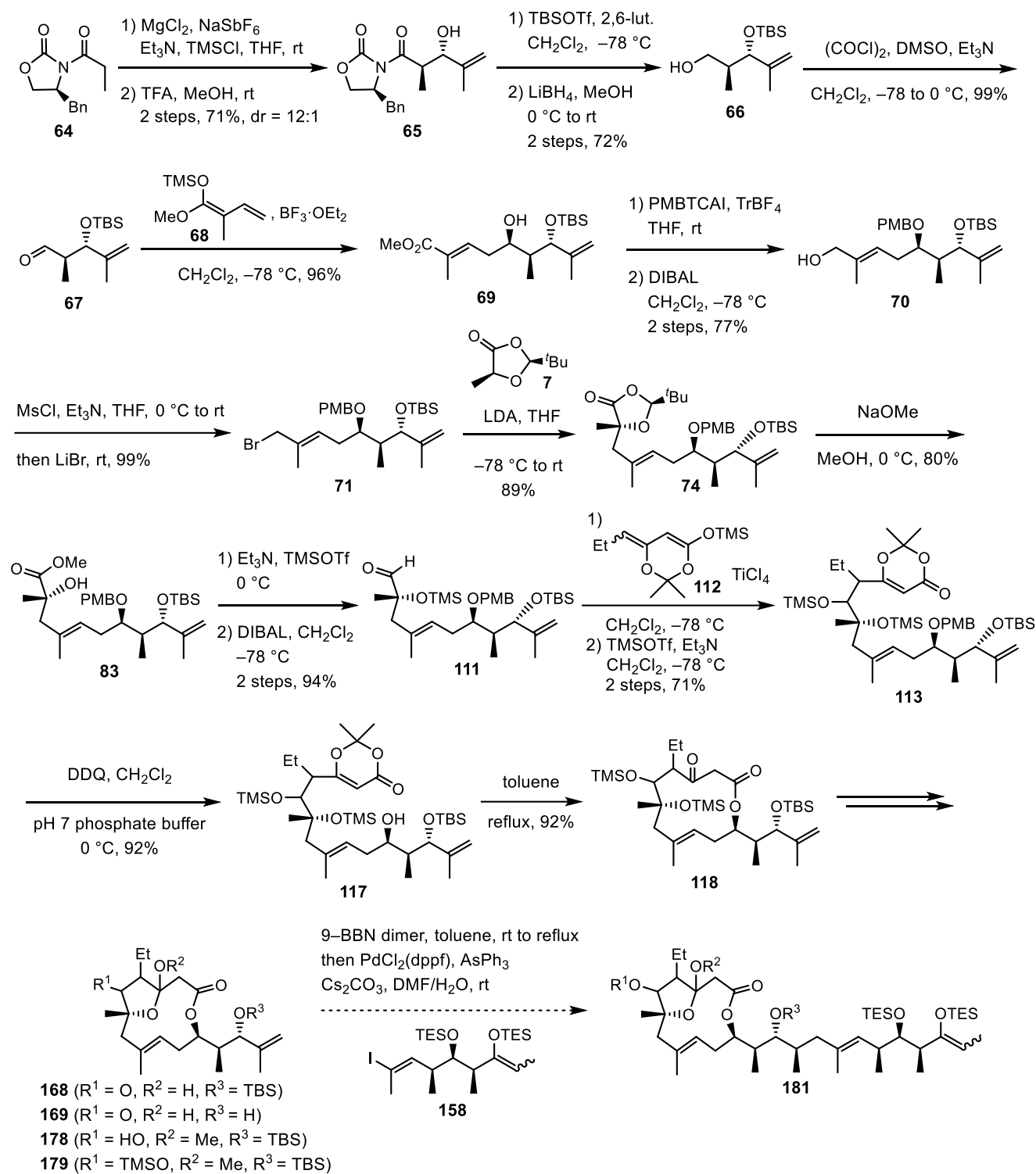
β-ケトラクトン **118** をメタノール存在下で酸処理して TMS 基の除去および環化、アセタール交換することでメチルアセタール **178** を得た (Scheme 63)。本反応ではメタノール溶媒のみだと **118** の溶解性が悪いために塩化メチレンを添加している。**178** の第 2 級水酸基を TMS 基で保護して **179** とし、ヒドロホウ素化と続く酸化およびカップリングを試みたが、所望の **180**、**181** は得られなかった。今後ヒドロホウ素化の最適条件を模索していく。



Scheme 63. メチルアセタールの利用

## 8 総括

第二章では安全性の高い抗トリパノソーマ活性を有し、有機合成化学的にも挑戦的な **actinoallolide A** の全合成および構造活性相関研究への展開を意図した合成研究を行った。現在までに左右セグメントの炭素骨格の構築には成功してはいるものの両者の連結には至っておらず、今後の検討が必要である。



Scheme 64. 総括

## 引用文献

- 1) 今井康之, 増澤敏幸. 微生物学－病原微生物の基礎. 南江堂 改訂第6版 (2011)
- 2) 多田全宏, 綾部真一, 石橋正巳, 廣田洋. 天然生理活性物質の化学. 宣協者 (2000)
- 3) 荒川宜親, 神谷茂, 柳雄介. 病原微生物学 基礎と臨床. 東京化学同人 (2014)
- 4) (a) WHO-Neglected Tropical Diseases, [http://www.who.int/neglected\\_diseases/mediacentre/factsheet/en/](http://www.who.int/neglected_diseases/mediacentre/factsheet/en/) (b) CDC-Neglected Tropical Diseases, <http://www.cdc.gov/globalhealth/ntd/diseases/> (c) エーザイ株式会社 HP. <http://atm.eisai.co.jp/ntd/> (d) "Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases" World Health Organization 2010, [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44440/1/9789241564090\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44440/1/9789241564090_eng.pdf)
- 5) (a) Uniting to Combat NTDs. HP. [https://www.dndi.org/wp-content/uploads/2012/01/DNDi-PR20110130-London\\_Japanese.pdf](https://www.dndi.org/wp-content/uploads/2012/01/DNDi-PR20110130-London_Japanese.pdf) (b) The London declaration <http://unitingtocombatntds.org/resource/london-declaration>
- 6) DNDi japan HP. (a) <https://www.dndijapan.org/diseases/> (b) 2020 年までに NTD (顧みられない熱帯病) に対する対策を講じ制圧を目指す -研究開発上のギャップを埋める重要性-
- 7) 製薬協 HP <http://www.jpma.or.jp/globalhealth/ntds/index.html>
- 8) (a) WHO. Media Centre. Unprecedented progress against neglected tropical diseases, WHO reports <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/ntd-report/en/> (b) 厚生労働省検疫所 Forth HP. <http://www.forth.go.jp/topics/2017/04211319.html>
- 9) 上村清, 井関基弘, 平井和光, 木村栄作. 寄生虫学テキスト第2版. 文光堂 (2000)
- 10) (a) 厚生労働省検疫所 FORTH HP. <http://www.forth.go.jp/moreinfo/topics/2017/02091028.html> (b) WHO. Media Center. Fact sheet. Updated January 2017 Trypanosomiasis, human African (sleeping sickness) <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs259/en/> (c) Centers for Disease Control and Prevention, Parasites-African Trypanosomiasis (also known as Sleeping Sickness) <https://www.cdc.gov/parasites/sleepingsickness/>
- 11) (a) 厚生労働省検疫所 FORTH HP. <http://www.forth.go.jp/moreinfo/topics/2017/03211408.html> (b) WHO. Fact sheet, Media Centre. Updated March 2017 Chagas disease (American trypanosomiasis) <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/> (c) Centers for Disease Control and Prevention, Parasites-American Trypanosomiasis (also known as Chagas Disease) <https://www.cdc.gov/parasites/chagas/>
- 12) Inahashi, Y.; Iwatsuki, M.; Ishiyama, A.; Matsumoto, A.; Hirose, T.; Oshita, J.; Sunazuka, T.; Panbangred, W.; Takahashi, Y.; Kaiser, M.; Otoguro, K.; Ōmura, S. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 864.
- 13) (a) Seebach, D.; Naef, R.; Calderari, G. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1313. (b) Nagase, R.; Oguni, Y.; Misaki, T.; Tanabe, Yoo. *Synthesis* **2006**, *22*, 3915.
- 14) Lu, L.; Zhang, W.; Nam, S.; Horne, D. A.; Jove, R.; Carter, R. G. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2213.
- 15) Kim, G. T.; Wenz, M.; Park, J. Il.; Hasserodt, J.; Janda, K. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1249.
- 16) Chen, J.-C.; Xie, Y.; Chen, J.-B.; Zhang, H.-B. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 3747.
- 17) Miller, A. K.; Banghart, M. R.; Beaudry, C. M.; Suh, J. M.; Trauner, D. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8919.
- 18) Iida, A.; Osada, J.; Nagase, R.; Misaki, T.; Tanabe, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1859.
- 19) Labarre-L, J.; Perinan, I.; Desvergnès, V.; Landais, Y. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 9336.



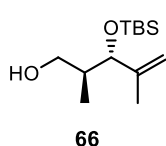
- 20) Moher, E. D.; Grieco, P. A.; Collins, J. L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3789.
- 21) (a) Moslin, R. M.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15106. (b) Moslin, R. M.; Jamison, T. F. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9736.
- 22) Raucher, S.; Bray, B. L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2332.
- 23) Sabitha, G.; Reddy, M. M.; Srinivas, D. Yadov, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 165.
- 24) Moloney, M. G.; Pinhey, J. T.; Roche, E. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1989**, 333.
- 25) Evans, D. A.; Tedrow, J. S.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 392.
- 26) Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651.
- 27) (a) Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503. (b) Paterson, I.; Smith, J. D.; Ward, R. A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9413. (c) Suenaga, K.; Mutou, T.; Shibata, T.; Itoh, T.; Fujita, T.; Takada, N.; Hayamizu, K.; Takagi, M.; Irifune, T.; Kigoshi, H.; Yamada, K. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8509.
- 28) Nicolaou, K. C.; Cai, Q.; Qin, B.; Petersen, M. T.; Mikkelsen, R. J. T.; Heretsch, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3074.
- 29) (a) Nicolaou, K. C.; Brenzovich, W. E.; Bulger, P. G.; Francis, T. M. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2119. (b) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Brenzovich, W. E. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2158.
- 30) Rychnovsky, S. D.; Rogers, B.; Yang, G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3511.
- 31) Albericio, F.; Burger, K.; Ruiz-Rodríguez, J.; Spengler, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 597.
- 32) (a) Mahalingam, S.; Kuzma, P. C.; Lee, J. Y.-C.; Harris, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7760. (b) Harris, T. M.; Harris, C. M.; Kuzma, P. C.; Lee, J. Y.-C.; Mahalingam, S.; Gilbreath, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6186. (c) Borchardt, A. J.; Gonzalez, J.; Li, H.; Linton, M. A.; Tatlock, J. H. PCT Int. Appl. (2004), WO 2004074270 A2 Sep 02, 2004.
- 33) Parenty, A.; Moreau, X.; Niel, G.; Campagne, J.-M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, PR1.
- 34) Laganis, E. D.; Chenard, B. L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5831.
- 35) Wild, H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2748.
- 36) Nicolaou, K. C.; Nevalainen, M. Zak, M.; Bulat, S. Bella, M.; Safina, B. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3418.
- 37) Corey, E. J.; Brunelle, D. J.; Nicolaou, K. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7359.
- 38) Vlattas, I.; Harrison, I. T.; Tokes, L.; Fried, J. H.; Cross, A. D. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 4176.
- 39) Bandgar, B. P.; Uppalla, L. S.; Sadavarte, V. S. *Synlett* **2001**, 1715.
- 40) Yeung, K. S.; Paterson, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 4632.
- 41) Otera, J. Dan-oh, N. Nozaki, H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5307.
- 42) Michalak, M.; Wicha, J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3439.
- 43) Kim, C. U.; Misco, P. F. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2027.
- 44) (a) Hoye, T. R.; Danielson, M. E.; May, A. E.; Zhao, H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7052. (b) Fuwa, H.; Okuaki, Y.; Yamagata, N.; Sasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 868.
- 45) MacGregor, C. I.; Han, B. Y.; Goodman, J. M.; Paterson, I. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 4632.
- 46) Kalesse, M.; Chary, K. P.; Quitschalle, M.; Burzlaff, A.; Kasper, C.; Scheper, T. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1129.

- 46) (a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155. (b) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277.
- 47) Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Vogel, E.; Taber, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099.
- 48) Gennari, C.; Vieth, S.; Comotti, A.; Vulpetti, A.; Goodman, J. M.; Paterson, I. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4439.
- 49) Corey, E. J.; Imwinkelried, R.; Pikul, S.; Xiang, Y. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5493.
- 50) Narasaka, K.; Pai, F.-C. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2233.
- 51) (a) Miyaura, N.; Ishiyama, T.; Sasaki, H.; Ishikawa, M.; Sato, M.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 314.  
(b) For an excellent review, see: Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. (c) Johnson, C. R.; Braun, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11014. (d) Chemler, S. R.; Trauner, D.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4544.
- 52) Harris, C. R.; Kuduk, S. D.; Balog, A.; Savin, K.; Glunz, P. W.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7050.
- 53) Fuller, N. O.; Morken, J. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4867.
- 54) Tsunoda, T.; Suzuki, M.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1357.
- 55) Reddy, M. S.; Zhang, H.; Phoenix, S.; Deslongchamps, P. *Chem. Asian. J.* **2009**, *4*, 725.
- 56) Still, W. C.; Barrish, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2487.
- 57) Evans, D. A.; Fu, G. C.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6917.
- 58) Brown, H. C.; Racherla, U. S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2187.
- 59) Jung, M. E. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1479.
- 60) Parikh, J. R.; Doering, W. v. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505.
- 61) Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, 639.
- 62) Corey, E. J.; Suggs, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2647.
- 63) Smith, III. A. B.; Davulcu, A. H.; Kürti, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1665. (b) Sabat, M.; Johnson, C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1089.

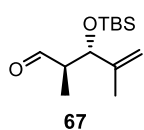
## 実験の部

### General

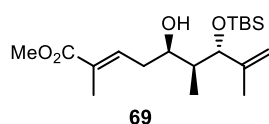
IR spectra were recorded by a Jasco FT/IR-4100 spectrometer using an ATR (ZnSe) attachment.  $^1\text{H}$  NMR spectra were recorded with  $\text{CDCl}_3$  as an internal standard in  $\text{CDCl}_3$  (7.26 ppm) by a Varian MR-400 spectrometer (400 MHz) unless otherwise stated.  $^{13}\text{C}$  NMR were recorded in  $\text{CDCl}_3$  by the same spectrometer (100 MHz) and chemical shifts were reported with reference to the solvent peak ( $\text{CDCl}_3$ , 77.0 ppm) unless otherwise stated. Optical rotation values were measured with a Horiba Septa-300 polarimeter, and the mass spectra were obtained with Jeol JMS-700 spectrometer operated in the EI or FAB mode. Merck silica gel 60 (7–230 mesh) was used for column chromatography. Solvents for reactions were distilled prior to use: THF,  $\text{Et}_2\text{O}$  from Na and benzophenone;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MeCN, DMF, and HMPA from  $\text{CaH}_2$ ; MeOH from  $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ ; toluene from  $\text{LiAlH}_4$ . All air- or moisture-sensitive reactions were conducted under a nitrogen atmosphere.



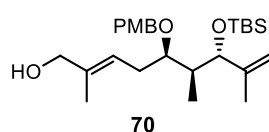
To a stirred solution of **65** (31.2 g, 0.103 mol) and imidazole (21.0 g, 0.309 mol) in DMF (100 mL) was added TBSCl (23.3 g, 0.154 mol) at 0 °C and the resulting solution was stirred at room temperature for 14.5 h. To the solution added  $\text{H}_2\text{O}$  at 0 °C and the mixture was extracted with hexane/ $\text{EtOAc}$  (4:1), and the extract was washed with brine, dried ( $\text{MgSO}_4$ ), and concentrated in vacuo after filtration which was taken up in THF (200 mL) and MeOH (8.20 mL, 0.206 mol). To a mixture was added  $\text{LiBH}_4$  (4M in THF, 52.0 mL, 0.208 mol) at 0 °C and the resulting solution was stirred at room temperature. After 12 h, the mixture was quenched with saturated aq  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . The mixture was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ , and the extract was washed with brine, dried ( $\text{MgSO}_4$ ), and concentrated in vacuo after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/ $\text{EtOAc}$  = 10:1) to give **66** (18.1 g, 72%, from **65**) as a colorless oil.  $[\alpha]^{26}_{\text{D}} -17.5$  ( $c$  1.12,  $\text{CHCl}_3$ ); IR:  $\nu_{\text{max}}$  3387 (br m), 3072 (w), 1651 (w), 1253 (s);  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  0.03 (3H, s), 0.10 (3H, s), 0.85 (3H, d,  $J$  = 7.2 Hz), 0.91 (9H, s), 1.69 (3H, s), 1.77–1.88 (1H, m), 2.78 (OH, dd,  $J$  = 7.0, 4.6 Hz), 3.57–3.70 (2H, m), 3.92 (1H, d,  $J$  = 7.6 Hz), 4.89 (1H, t,  $J$  = 1.6 Hz), 4.92 (1H, t,  $J$  = 0.8 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  -5.3, -4.6, 14.3, 17.2, 18.0, 25.8 (3C), 38.0, 66.3, 82.5, 112.8, 145.8; HRMS (FAB):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{Si}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 245.1937, found 245.1934.



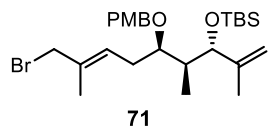
To a stirred solution of  $(\text{COCl})_2$  (5.10 mL, 59.5 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) was added dropwise a solution of DMSO (8.90 mL, 0.125 mol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (18 mL) at -78 °C. After 5 min, a solution of **66** (12.2 g, 49.9 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (18 mL) was added and the resulting mixture was stirred at -78 °C for 30 min. To the mixture was added dropwise  $\text{Et}_3\text{N}$  (35.0 mL, 0.252 mol) and the mixture was gradually warmed to -30 °C. The mixture was quenched with saturated aq  $\text{NaHCO}_3$ , gradually warmed to room temperature, and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The extract was washed with brine, dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), and concentrated in vacuo after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/ $\text{EtOAc}$  = 40:1) to give **67** (12.0 g, 99%) as a pale yellow oil.  $[\alpha]^{26}_{\text{D}} -33.4$  ( $c$  1.02,  $\text{CHCl}_3$ ); IR:  $\nu_{\text{max}}$  3075 (w), 1731 (s), 1651 (w), 1254 (s);  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  0.01 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.87 (9H, s), 0.92 (3H, d,  $J$  = 7.2 Hz), 1.70 (3H, s), 2.49–2.59 (2H, m), 4.16 (1H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 4.92 (1H, t,  $J$  = 1.6 Hz), 4.94 (1H, t,  $J$  = 0.8 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  -5.4, -4.7, 11.0, 16.6, 18.0, 25.7 (3C), 49.8, 78.6, 113.8, 144.5, 204.9; HRMS (FAB):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{Si}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 243.1780, found 243.1783.



To a stirred mixture of **67** (10.5 g, 43.3 mmol) and **68** (16.3 g, 86.6 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (216 mL) was added dropwise BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (6.40 mL, 51.9 mmol) at –78 °C. After 2 h, the solution was poured into saturated aq NaHCO<sub>3</sub> and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The extract was washed with brine, dried (MgSO<sub>4</sub>), and concentrated in vacuo after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 8:1) to give **69** (14.8 g, 96%) as a colorless oil. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> +7.66 (*c* 1.19, CHCl<sub>3</sub>); IR:  $\nu_{\text{max}}$  3517 (br m), 3072 (w), 1716 (s), 1650 (w), 1256 (s); <sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  0.003 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.89 (9H, s), 0.97 (3H, d, *J* = 7.2 Hz), 1.56–1.62 (1H, m), 1.63 (3H, s), 1.83 (3H, s), 2.13–2.22 (1H, m), 2.33–2.44 (1H, m), 3.31 (OH, d, *J* = 2.0 Hz), 3.69 (3H, s), 4.03–4.08 (2H, m), 4.95 (1H, s), 5.04 (1H, s), 6.72–6.77 (1H, m); <sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  –5.3, –4.7, 11.1, 12.6, 18.0, 19.0, 25.8 (3C), 33.9, 38.4, 51.6, 69.8, 81.1, 112.5, 128.9, 139.0, 144.7, 168.4; HRMS (FAB): *m/z* calcd for C<sub>19</sub>H<sub>37</sub>O<sub>4</sub>Si ([M+H]<sup>+</sup>) 357.2461, found 357.2460.

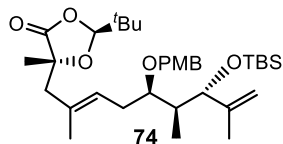


To a stirred mixture of **69** (12.7 g, 35.6 mmol) and PMBTCAI (15.1 g, 53.4 mmol) in THF (90 mL) was added TrBF<sub>4</sub> (0.588 g, 1.78 mmol) at 0 °C and the resulting mixture was stirred at room temperature for 12 h. To the mixture was added additional PMBTCAI (10.2 g, 36.1 mmol) and TrBF<sub>4</sub> (0.588 g, 1.78 mmol). After 18 h, the mixture was quenched with saturated aq. NH<sub>4</sub>Cl and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The extract was washed with brine, dried (MgSO<sub>4</sub>), and concentrated in vacuo after filtration. The residue was roughly purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 20:1–4:1) to give crude PMB protected ester. To a stirred solution of crude PMB protected ester in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (110 mL) was added dropwise a solution of DIBAL (1M in hexane, 80.0 mL, 80.0 mmol) at –78 °C. After 2 h, the mixture was quenched with MeOH (56 mL) and saturated aq Roshelle salt (80 mL), gradually warmed to room temperature, stirred for an additional 3 h. The mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and the extract was washed with brine, dried (MgSO<sub>4</sub>), and concentrated in vacuo after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 8:1) to give **70** (12.3 g, 77%, from **69**) as a colorless oil. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +5.40 (*c* 1.18, CHCl<sub>3</sub>); IR:  $\nu_{\text{max}}$  3360 (br m), 3070 (w), 1614 (m), 1514 (s); <sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  –0.01 (3H, s), 0.02 (3H, s), 0.73 (3H, d, *J* = 7.2 Hz), 0.89 (9H, s), 1.24 (1H, t, *J* = 2.0 Hz), 1.56–1.62 (1H, m), 1.62 (3H, s), 1.69 (3H, s), 2.16–2.26 (1H, m), 2.43–2.53 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.86–3.91 (1H, m), 3.99–4.04 (3H, m), 4.43 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 4.57 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 4.81–4.84 (1H, m), 4.87 (1H, s), 5.37–5.44 (1H, m), 6.87 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.26 (2H, d, *J* = 8.8 Hz); <sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  –5.4, –4.5, 9.3, 13.8, 16.0, 18.1, 25.9 (3C), 30.4, 40.4, 55.1, 68.6, 71.3 (2C), 77.6, 78.8, 113.5 (3C), 122.4, 128.4, 131.6, 136.3, 146.4, 158.7; HRMS (FAB): *m/z* calcd for C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>O<sub>4</sub>SiNa ([M+Na]<sup>+</sup>) 471.2907, found 471.2909.



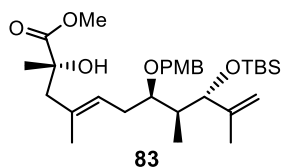
To a stirred solution of **70** (9.15 g, 20.4 mmol) and Et<sub>3</sub>N (5.70 mL, 40.7 mmol) in THF (70 mL) was added MsCl (2.40 mL, 31.0 mmol) at 0 °C and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h. To the mixture was added LiBr (5.31 g, 61.2 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The mixture was quenched with saturated aq NaHCO<sub>3</sub>, and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The extract was washed with brine, dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), and concentrated in vacuo after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 20:1) to give **71** (10.3 g, 99%) as a pale yellow oil. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>27</sup> +15.4 (*c* 1.31, CHCl<sub>3</sub>); IR:  $\nu_{\text{max}}$  3070 (w), 1614 (m), 1513 (s); <sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  0.01 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.75 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.92 (9H, s), 1.53–1.64 (1H, m), 1.62 (3H, s), 1.80 (3H, s), 2.16–2.27 (1H, m), 2.44–2.53

(1H, m), 3.81 (3H, s), 3.90–3.96 (1H, m), 4.00 (2H, s), 4.03 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 4.43 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz), 4.57 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz), 4.85 (1H, s), 4.89 (1H, s), 5.62 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 6.89 (2H, d,  $J = 10.8$  Hz), 7.28 (2H, d,  $J = 10.8$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  –5.3, –4.4, 9.4, 14.9, 16.0, 18.2, 26.0 (3C), 31.5, 40.7, 41.5, 55.2, 71.5 (2C), 77.3, 78.8, 113.6 (3C), 128.1, 128.5, 131.5, 133.4, 146.5, 158.9; HRMS (FAB):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{O}_3\text{BrSiNa}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) 533.2063, found 533.2065.



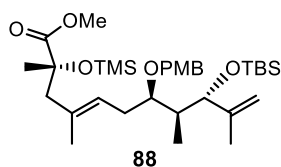
To a solution of DIPA (5.90 mL, 41.8 mmol) in THF (55 mL) at  $-78$  °C was added dropwise  $n\text{BuLi}$  (16.0 mL, 40.0 mmol, 2.5 M in hexanes) and warmed to  $0$  °C for 30 min. Then, the solution was cooled to  $-78$  °C, a solution of Seebach lactone **7** (6.55 g, 41.4 mmol) in THF (25 mL) was added dropwise to the solution. After 40 min, a solution of

bromide **71** (8.47 g, 16.6 mmol) in THF (25 mL) was added dropwise. After 5 h, the reaction was quenched with saturated aq  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and 2M  $\text{HCl}$  to pH 7 and extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The extract was washed with brine, dried ( $\text{MgSO}_4$ ), and concentrated in vacuo after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/ $\text{EtOAc} = 15:1-8:1$ ) to give **74** (8.70 g, 89%) as a pale yellow oil.  $[\alpha]_D^{28} +27.9$  ( $c$  1.07,  $\text{CHCl}_3$ ); IR:  $\nu_{\text{max}}$  3070 (w), 1798 (s), 1614 (w), 1514 (s);  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  0.008 (3H, s), 0.03 (3H, s), 0.73 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 0.89 (9H, s), 0.95 (9H, s), 1.40 (3H, s), 1.53–1.64 (1H, m), 1.62 (3H, s), 1.73 (3H, s), 2.19–2.28 (1H, m), 2.25 (1H, d,  $J = 14.0$  Hz), 2.43–2.52 (1H, m), 2.53 (1H, d,  $J = 14.0$  Hz), 3.81 (3H, s), 3.89–3.95 (1H, m), 4.03 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 4.41 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz), 4.59 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz), 4.83 (1H, s), 4.87 (1H, s), 5.15 (1H, s), 5.29 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 6.87 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.26 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  –5.3, –4.4, 9.3, 15.9, 17.8, 18.2, 22.2, 23.3 (3C), 26.0 (3C), 31.0, 34.3, 40.1, 44.1, 55.3, 71.2 (2C), 78.8, 80.5, 107.9, 113.6 (3C), 127.8, 128.4 (2C), 130.8, 131.7, 146.5, 158.8, 176.0; HRMS (FAB-):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{55}\text{O}_6\text{Si}$  ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ) 587.3768, found 587.3766.



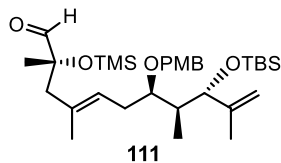
To a stirred solution of **74** (8.70 g, 14.8 mmol) in  $\text{MeOH}$  (30 mL) was added  $\text{NaOMe}$  (10.0 mL, 51.8 mmol) at  $0$  °C and the resulting mixture was stirred at room temperature for 5 h. The mixture was quenched with 1M  $\text{HCl}$ , and extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The extract was washed with brine, dried ( $\text{MgSO}_4$ ), and concentrated in vacuo after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/ $\text{EtOAc} = 15:1-8:1$ ) to

give **83** (6.32 g, 80%) as a pale yellow oil.  $[\alpha]_D^{24} +5.89$  ( $c$  1.10,  $\text{CHCl}_3$ ); IR:  $\nu_{\text{max}}$  3538 (br w), 3072 (w), 1737 (s), 1614 (m), 1519 (s);  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  0.004 (3H, s), 0.03 (3H, s), 0.72 (3H, d,  $J = 7.2$  Hz), 0.90 (9H, s), 1.41 (3H, s), 1.55–1.70 (1H, m), 1.64 (3H, s), 1.65 (3H, s), 2.14–2.24 (1H, m), 2.25 (1H, d,  $J = 13.6$  Hz), 2.41–2.54 (1H, m), 2.49 (1H, d,  $J = 13.6$  Hz), 3.03 (1H, s), 3.75 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.86–3.92 (1H, m), 4.03 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 4.41 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz), 4.58 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz), 4.83 (1H, s), 4.87 (1H, s), 5.21 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 6.87 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.26 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  –5.3, –4.4, 9.2, 16.0, 17.7, 18.2, 25.8, 25.9 (2C), 30.9, 40.0, 50.1, 52.5, 55.2, 71.2 (2C), 74.6, 77.4, 78.8, 113.5, 113.6 (2C), 126.6, 128.4 (2C), 131.7, 132.0, 146.6, 158.8, 177.3; HRMS (FAB):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{51}\text{O}_6\text{Si}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 535.3455, found 535.3454.



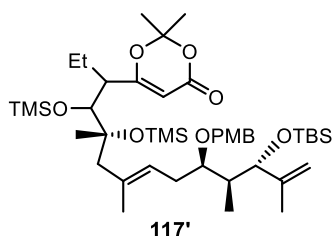
To a stirred solution of **83** (5.98 g, 11.2 mmol) and Et<sub>3</sub>N (3.10 mL, 22.2 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (37 mL) was added dropwise TMSOTf (2.30 mL, 12.7 mmol) at –78 °C. After 2 h, the mixture poured into saturated aq NaHCO<sub>3</sub>. The mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and the extract was washed with brine, dried (MgSO<sub>4</sub>), and concentrated in vacuo after filtration. The colorless oil residue was used without further purification.

Purified **88**: <sup>1</sup>H NMR: δ 0.01 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.13 (9H, s), 0.73 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.90 (9H, s), 1.41 (3H, s), 1.66 (3H, s), 1.60–1.67 (1H, m), 1.69 (3H, s), 2.17–2.27 (1H, m), 2.35 (1H, d, *J* = 12.5 Hz), 2.40–2.49 (1H, m), 2.45 (1H, d, *J* = 12.5 Hz), 3.70 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.87–3.93 (1H, m), 4.05 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.41 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 4.60 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 4.83 (1H, s), 4.87 (1H, s), 5.14 (1H, t, *J* = 7.4 Hz), 6.88 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.27 (2H, d, *J* = 9.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR: δ –5.3, –4.4, 9.2 (3C), 16.0, 17.8, 18.2, 25.9 (3C), 26.0, 30.8, 40.2, 51.4, 51.8, 55.2, 71.1 (2C), 77.5, 78.3, 78.8, 113.5, 113.6 (2C), 125.8, 128.4 (2C), 131.8, 132.9, 146.6, 158.8, 175.9.



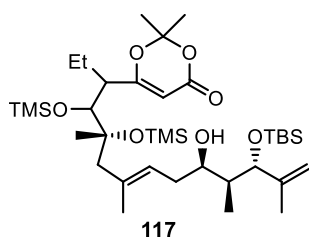
To a stirred solution of crude **88** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (36 mL) was added dropwise a solution of DIBAL (1M in hexane, 12.0 mL, 12.0 mmol) at –78 °C. After 2 h, the mixture was quenched with MeOH (20 mL) and saturated aq Roshelle salt, gradually warmed to room temperature, stirred for an additional 12 h. The mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O, and the extract was washed with brine, dried (MgSO<sub>4</sub>), and concentrated in vacuo after filtration.

The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 20:1) to give **111** (6.07 g, 94% from **83**) as a colorless oil. [α]<sub>D</sub><sup>21</sup> +13 (*c* 0.88, CHCl<sub>3</sub>); IR: ν<sub>max</sub> 3063 (vw), 1794 (m), 1738 (m); <sup>1</sup>H NMR: δ –0.01 (3H, s), 0.02 (3H, s), 0.14 (9H, s), 0.71 (3H, d, *J* = 7.2 Hz), 0.89 (9H, s), 1.55 (3H, s), 1.54–1.64 (1H, m), 1.62 (3H, s), 1.69 (3H, s), 2.13–2.23 (1H, m), 2.20 (1H, d, *J* = 13.6 Hz), 2.33 (1H, d, *J* = 13.6 Hz), 2.41–2.49 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.83–3.91 (1H, m), 4.03 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 4.40 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 4.57 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 4.80–4.82 (1H, m), 4.86 (1H, s), 5.12 (1H, t, *J* = 6.8 Hz), 6.86 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.26 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 9.56 (1H, s); <sup>13</sup>C NMR: δ –5.3, –4.4, 9.1 (3C), 15.9, 18.1, 18.2, 22.7, 22.8, 26.0 (3C), 40.1, 48.8, 55.3, 71.1 (2C), 77.4, 78.7, 81.2, 113.5, 113.6 (2C), 126.4, 128.4 (2C), 131.8, 132.1, 146.6, 158.8, 204.8; HRMS (FAB): *m/z* calcd for C<sub>32</sub>H<sub>56</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>Na ([M+Na]<sup>+</sup>) 599.3564, found 599.3563.



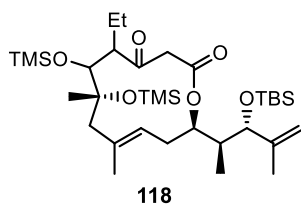
To a stirred solution of **111** (2.13 g, 3.69 mmol) and **112** (1.70 g, 7.01 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 mL) was added dropwise a solution of TiCl<sub>4</sub> (0.41 mL, 3.74 mmol) at –78 °C. After 3 h, the mixture poured into saturated aq NaHCO<sub>3</sub>, gradually warmed to room temperature. The mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and the extract was washed with brine, dried (MgSO<sub>4</sub>), and concentrated in vacuo after filtration. The residue was roughly purified by silica gel column chromatography to remove aldehyde (hexane/EtOAc = 20:1–2:1) to give crude compounds. To a solution of crude compounds and Et<sub>3</sub>N (3.60 mL, 25.8 mmol) was added dropwise TMSOTf (2.40 mL, 13.3 mmol) at –78 °C. After 1.5 h, the mixture poured into saturated aq NaHCO<sub>3</sub>, gradually warmed to room temperature. The mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and the extract was washed with brine, dried (MgSO<sub>4</sub>), and concentrated in vacuo after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 10:1) to give **117'** (diastereomeric mixture, 2.14 g, 71% from

**111**) as a pale yellow oil.  $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +11.7$  (*c* 1.39,  $\text{CHCl}_3$ ); IR:  $\nu_{\text{max}}$  3072 (vw), 1735 (s), 1630 (m), 1514 (m);  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  -0.02 (3H, s), 0.02 (3H, s), 0.08–0.16 (18H, m), 0.69–0.73 (3H, m), 0.87–0.96 (12H, m), 1.16–1.26 (3H, m), 1.30–1.93 (15H, m), 1.93–2.35 (3H, m), 2.35–2.49 (1H, m), 2.49–2.96 (1H, m), 3.45–3.64 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.83–3.95 (1H, m), 3.95–4.06 (1H, m), 4.40 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz), 4.59 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz), 4.82 (1H, s), 4.86 (1H, s), 4.98–5.10 (1H, m), 5.24–5.52 (1H, m), 6.87 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.26 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz); HRMS (FAB):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{44}\text{H}_{78}\text{O}_8\text{Si}_3\text{Na}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) 841.4902, found 841.4896.



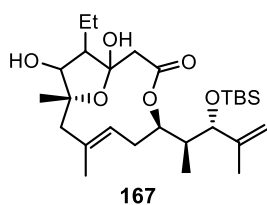
To a stirred mixture of **117'** (0.732 g, 0.893 mmol) and a pH 7 phosphate buffer (0.2 M, 0.9 mL) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (9 mL) was added DDQ (0.304 g, 1.34 mmol) at room temperature. After 16 h, the mixture was quenched with saturated aq  $\text{NaHCO}_3$  and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The extract was washed with brine, dried ( $\text{MgSO}_4$ ), and concentrated in vacuo after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (toluene/EtOAc = 100:1–hexane/EtOAc = 4:1) to give **117** (diastereomeric mixture,

0.575 g, 92%) as a colorless oil.  $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +12.1$  (*c* 1.33,  $\text{CHCl}_3$ ); IR:  $\nu_{\text{max}}$  1733 (s), 1630 (m);  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  0.03 (3H, s), 0.05–0.14 (21H, m), 0.86 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 0.91 (9H, s), 0.95 (3H, dd,  $J = 6.8, 2.8$  Hz), 1.05–1.27 (3H, m), 1.27–1.44 (1H, m), 1.45–1.80 (14H, m), 1.81–2.37 (4H, m), 2.45–2.72 (1H, m), 3.12–3.20 (1H, m), 3.54–3.62 (1H, m), 3.94–4.04 (1H, m), 4.06 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz), 4.94 (1H, s), 4.99–5.14 (2H, m), 5.21–5.51 (1H, m); HRMS (FAB):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{36}\text{H}_{71}\text{O}_7\text{Si}_3$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 699.4508, found 699.4511.



To freshly purified toluene (800 mL), refluxed under Dean–Stark apparatus for 1 h, was added a solution of alcohol **117** (197 mg, 0.282 mmol) in toluene (2 mL) and the resulting solution was stirred at reflux for 40 min. The reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 30:1–4:1) to give **118** (diastereomeric

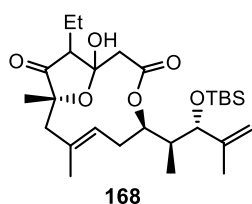
mixture, 166 mg, 92%) as a colorless oil.  $[\alpha]^{19}_{\text{D}} -33.6$  (*c* 1.12,  $\text{CHCl}_3$ ); IR:  $\nu_{\text{max}}$  1737 (w), 1712 (m);  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  -0.03 (3H, s), 0.03 (3H, s), 0.06–0.18 (18H, m), 0.78–1.02 (15H, m), 1.22–1.30 (3H, m), 1.46–1.88 (8H, m), 1.88–2.36 (3H, m), 2.44–2.57 (2H, m), 2.69–2.81 (1H, m), 3.11–3.44 (2H, m), 3.72–3.85 (1H, m), 3.95–4.04 (1H, m), 4.80–4.88 (2H, m), 5.04–5.30 (1H, m), 5.42–5.53 (1H, m); HRMS (FAB):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{65}\text{O}_6\text{Si}_3$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 641.4089, found 641.4091.



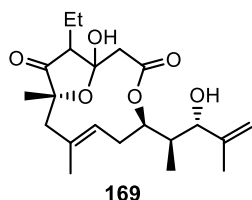
To a stirred solution of **118** (79.0 mg, 0.123 mmol) in THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (10:1, 0.66 mL) was added and PPTS (0.155 g, 0.615 mmol) at room temperature. After 47 h, the mixture was diluted with  $\text{H}_2\text{O}$ . The mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , and the extract was washed with brine, dried ( $\text{MgSO}_4$ ), and concentrated in vacuo after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 4:1) to give **167** (diastereomeric mixture,

35.8 mg, 59%) as a white amorphous solid.  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  -0.05 (3H, s), -0.02 (3H, s), 0.82–0.93 (12H, s), 1.00–1.80 (15H, m), 1.85–1.95 (2H, m), 2.10–2.30 (2H, m), 2.32–2.50 (2H, m), 2.50–2.80 (3H, m), 3.70–3.85 (1H, m), 3.85–4.05 (1H, m), 4.75–4.90 (2H, m), 5.30–5.65 (1H, m), 5.00–5.25 (1H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (main diastereomer):  $\delta$  -5.3, -

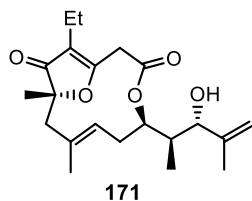
4.5, 10.6, 12.4, 16.7, 17.5, 18.3, 20.9, 26.1 (3C), 31.5, 32.5, 41.2, 45.2, 49.7, 71.4, 78.9, 81.7, 84.8, 103.3, 113.7, 125.1, 134.6, 146.1, 168.7, 217.9.



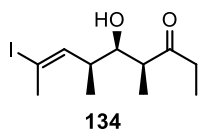
To a stirred solution of **167** (57.8 mg, 0.116 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.1 mL) was added and DMP (74.0 mg, 0.174 mmol) at room temperature. After 3 h, DMP (68.2 mg, 0.161 mmol) was added to the mixture. After being stirred 3.5 h, the mixture was quenched with saturated aq  $\text{NaHCO}_3$  and aq  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , and stirred for 10 min. The mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , and the extract was washed with brine, dried ( $\text{MgSO}_4$ ), and concentrated in vacuo after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 8:1–2:1) to give **168** (diastereomeric mixture, 40.0 mg, 70%) as a white amorphous solid.  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  0.01 (3H, s), 0.02 (3H, s), 0.91 (9H, s), 0.96 (3H, d,  $J = 7.2$  Hz), 1.19 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.36 (3H, s), 1.45 (3H, s), 1.60–1.80 (4H, m), 1.80–1.95 (1H, m), 2.10 (1H, m), 2.27–2.40 (3H, m), 2.72 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 2.93 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 2.95–3.10 (2H, m), 3.92 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 4.85–4.95 (2H, m), 5.15–5.25 (1H, m), 5.25–5.30 (1H, m).



To a stirred solution of **168** (17.5 mg, 35.4  $\mu\text{mol}$ ) in THF (1 mL) was added  $\text{HF} \cdot \text{Py}$  (20  $\mu\text{l}$ ) at room temperature for 64.5 h.  $\text{HF} \cdot \text{Py}$  (0.1 mL) was added the mixture and being stirred 3 h, the mixture was quenched with saturated aq  $\text{NaHCO}_3$ . The mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , and the extract was washed with brine, dried ( $\text{MgSO}_4$ ), and concentrated in vacuo after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 4:1–2:1) to give **169** (diastereomeric mixture, 11.1 mg, 82%) and **171** (1.1 mg, 9%) as a white amorphous solid.  $^1\text{H}$  NMR (main diastereomer):  $\delta$  0.91 (3H, d,  $J = 7.2$  Hz), 1.13 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz), 1.29 (3H, s), 1.45 (3H, s), 1.54–1.70 (1H, m), 1.75 (3H, s), 1.70–1.90 (2H, m), 2.20–2.40 (4H, m), 2.59–2.70 (OH, OH, m), 2.77 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 2.88 (1H, dd,  $J = 8.0, 5.6$  Hz), 2.94 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 3.82 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 4.91 (2H, br s), 5.10–5.18 (1H, m), 5.34–5.40 (1H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (main diastereomer):  $\delta$  10.4, 12.0, 16.4, 17.0, 18.2, 26.6, 29.8, 40.8, 46.4, 49.0, 53.3, 72.6, 77.7, 82.1, 102.3, 114.1, 126.6, 131.3, 145.4, 169.7, 217.9.



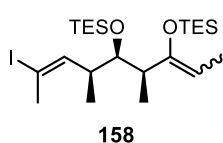
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  0.92 (3H, d,  $J = 7.2$  Hz), 1.06 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz), 1.41 (6H, s), 1.73 (3H, s), 1.77–1.90 (1H, m), 2.15–2.38 (4H, m), 2.43 (1H, d,  $J = 13.2$  Hz), 2.47 (1H, d,  $J = 13.2$  Hz), 2.55–2.65 (1H, m), 3.33 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz), 3.65 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz), 3.83 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 4.92 (2H, s), 5.15–5.22 (1H, m), 5.27–5.33 (1H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  10.6, 12.4, 14.9, 16.5, 16.9, 22.1, 29.7, 37.4, 41.0, 48.1, 75.0, 77.7, 87.7, 114.2, 119.0, 126.4, 130.1, 145.3, 167.3, 177.6, 206.5.



To a stirred mixture of **125** (50.0 mg, 0.221 mmol) and  $\text{NaHCO}_3$  (111 mg, 1.33 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.2 mL) was added DMP (140 mg, 0.332 mmol) at  $0^\circ\text{C}$ . After 1.5 h, the mixture was quenched with saturated aq  $\text{NaHCO}_3$  and aq  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , and stirred for 10 min. The mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , and the extract was washed with brine, dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), and concentrated in vacuo after filtration. The pale yellow oil residue was used without further purification. To a stirred solution of DIPEA (0.310 mL, 1.78 mmol)



and  $n\text{Bu}_2\text{BOTf}$  (1M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0.850 mL, 0.850 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) was added 3-pentanone (90.0  $\mu\text{L}$ , 0.850 mmol) at  $-78^\circ\text{C}$ . After 1 h, crude **10** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) was added dropwise. After 2 h, the reaction mixture was gradually warmed to room temperature and being stirred overnight. The reaction mixture was treated with pH 7 phosphate buffer (2 mL) and 30% aq  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{MeOH}$  (2:1, 2 mL). After 2 h, the mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and the extract was washed with brine, dried ( $\text{MgSO}_4$ ), and concentrated in vacuo after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 20:1–6:1) to give **134** (41.0 mg, 60%) as a pale yellow oil.  $[\alpha]_D^{26} -50.5$  ( $c$  1.06,  $\text{CHCl}_3$ ); IR:  $\nu_{\text{max}}$  3481 (m), 1700 (s), 1636 (m);  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  1.06 (3H, d,  $J = 7.2$  Hz), 1.09 (6H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.42 (3H, d,  $J = 1.6$  Hz), 2.44–2.67 (4H, m), 3.00 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 3.67 (1H, dt,  $J = 9.6, 2.4$  Hz), 5.89 (1H, dq,  $J = 0.6, 1.2$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  7.6, 9.7, 16.9, 27.8, 34.7, 38.9, 47.6, 73.6, 94.3, 142.9, 216.7; HRMS (FAB):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{IO}_2$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 311.0508, found 311.0505.



To a stirred solution of **134** (0.150 g, 0.483 mmol) and  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.330 mL, 2.37 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL) was added dropwise  $\text{TESOTf}$  (0.330 mL, 1.46 mmol) at  $0^\circ\text{C}$ . After 2 h, the mixture was added saturated aq  $\text{NaHCO}_3$ . The mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , and the extract was washed with brine, dried ( $\text{MgSO}_4$ ), and concentrated in vacuo after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane) to give **158** (0.260 g, quant.) as a colorless oil.

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  0.51–0.72 (15H, m), 0.90–1.05 (24H, m), 1.51 (2.1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.55 (0.9H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.04–2.14 (1H, m), 2.34–2.40 (3H, m), 2.50–2.67 (1H, m), 3.69 (0.7H, dd,  $J = 7.2, 4.0$  Hz), 3.75 (0.3H, dd,  $J = 9.6, 2.0$  Hz), 4.44–4.53 (1H, m), 5.97 (0.7H, dq,  $J = 10.2, 1.6$  Hz), 6.08 (0.3H, dq,  $J = 9.6, 1.6$  Hz).

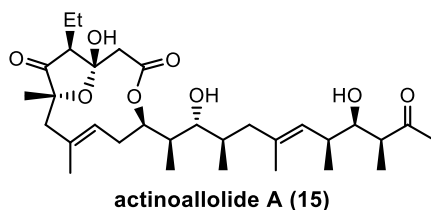
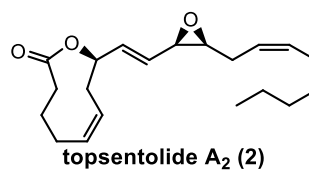
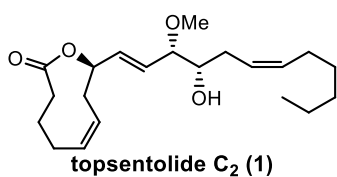
## 結言

筆者は優れた生体機能分子創製の一助となるべく、魅力的な生理活性を有する中・大員環ラクトン型天然有機化合物の合成研究を行った。

第一章では立体化学が不明であった **topsentalide C<sub>2</sub>** と **A<sub>2</sub>** の初の全合成および立体化学の決定を行った。確立した合成経路において、C12 位および C8 位の不斉源となっている光学活性原料は容易に入手でき、残る C11 位の立体化学はケトンの還元を用いる試薬を選択することで自在に制御できる。そのため、本合成経路は類似構造を有するオキシリピン類の全立体異性体の合成に適用可能な統一的合成戦略になり得るものと考えている。

第二章では安全性の高い抗トリパノソーマ治療薬として有望な **actinoallolide A** の構造活性相関研究に展開することを意図した全合成研究を行った。現在までに左右セグメントの炭素骨格の構築に成功しており、今後は両セグメントを鈴木・宮浦クロスカップリング反応で連結した後に官能基変換を行うことで **actinoallolide A** の全合成を達成する予定である。

本研究が有機化学および生化学的研究の発展に寄与できれば幸いである。



## 謝辞

本博士論文研究を行うにあたり、終始変わらぬ親身なご指導、ご助言を賜りました東北大学農学研究科生物有機化学分野の桑原重文教授、榎本賢准教授、小倉由資助教、岡山大学大学院環境生命科学研究科の清田洋正教授に深く感謝申し上げます。

今回本博士論文の査読を引き受けて下さいました、東北大学大学院農学研究科の山下まり教授、仲川清隆教授に深く感謝申し上げます。

各種スペクトル測定を始め、研究を円滑に進行できるよう図って頂いた山田てい子元技官、田口優佳技官に深く感謝申し上げます。

第一章での研究において **topsantolide C<sub>2</sub>** の NMR スペクトルをご供与いただいた、釜山大学校の Jung 教授に深く感謝申し上げます。また 500 MHz の NMR 測定をしていただきました、東北大学大学院理学研究科有機化学第二研究室、一杉俊平助教に深く感謝申し上げます。

また、公私にわたり、ご助言をいただきました諸先輩方、ともに切磋琢磨した同期、刺激をくれた後輩に感謝致します。

最後に長年にわたり温かい目で見守り、博士課程後期に進学することを応援してくれた両親に感謝致します。